Postverlagsort Leipzig

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

UNTER MITWIRKUNG VON

A. BUTENANDT, BERLIN-DAHLEM · P. DEBYE, BERLIN-DAHLEM · F. K. DRESCHER-KADEN, GÖTTINGEN · H. v. FICKER, WIEN · R. GRAMMEL, STUTTGART
O. HAHN, BERLIN-DAHLEM · M. HARTMANN, BERLIN-DAHLEM · F. KÖGL, UTRECHT · M. v. LAUE, BERLIN · E. v. d. PAHLEN, POTSDAM
F. SAUERBRUCH, BERLIN · H. SPEMANN, FREIBURG I. BR. · H. STILLE, BERLIN · F. v. WETTSTEIN, BERLIN-DAHLEM

HERAUSGEGEBEN VON

FRITZ SÜFFERT

ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE
UND
ORGAN DER KAISER WILHELM-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN W 9

HEFT 30 (SEITE 505—520) · 28. JULI 1939 · 27. JAHRGANG

INHALT:

Die Bedeutung spezifischer Mitosegifte für allgemeinere biologische Probleme. Von ERICH RIES. (Mit 11 Figuren) 505
Zur Kenntnis des Histamins und seiner Beziehung zur Anaphylaxie. Von D. ACKERMANN . . . 515
KURZE ORIGINALMITTEILUNGEN:
Absorption langsamer Neutronen in Uran. Von H. REDDEMANN und H. BOMKE 518
Zur Spezifität des Vitamins K. Von R. KUHN, K. WALLENFELS, F. WEYGAND, TH. MOLL und L. HEPDING 518
BESPRECHUNGEN:
BRUHNS, W., Petrographie (Gesteinskunde). 2. Auflage. Neubearbeitet von P. Ramdohr. (Sammlung Göschen, Bd. 173.) (Ref.: Ernst Habetha) 519
Alpenblumen. 36 Farbtafeln nach der Natur von Paul A. Robert. Wissenschaftliche Einführung und Tafelverzeichnis mit Erläuterungen von Carl Schroeter. Geleitwort von Maria Waser. (Irisbücher der Natur und Kunst, herausg. von Hans Zbinden. (Ref.: Claus Nissen) 519
GEITLER, LOTHAR, Chromosomenbau. (Protoplasma-Monographien, Bd. 14.) (Ref.: Joseph Straub) 520

Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe

Eine Sammlung von zusammenfassenden Berichten

Unter Mitwirkung von

A. Butenandt Berlin · **W. N. Haworth** Birmingham · **F. Kögl** Utrecht · **E. Späth** Wien

Herausgegeben von **L. Zechmeister**, Pécs

Jährlich erscheinen 2 Bände im Umfang von je etwa 320—400 Seiten

Soeben erschien: **Zweiter Band**

Mit 24 Abbildungen im Text. VII, 366 Seiten. 1939. RM 28.—

Inhaltsübersicht:

Lignin. Von Professor Dr. K. Freudenberg, Universität Heidelberg.
Flechtenstoffe. Von Professor Dr. Y. Asahina, Universität Tokyo.
Flavine. Mit besonderer Berücksichtigung des Lactoflavins. Von Privatdozent Dr. H. Rudy, Universität Erlangen.
Chemistry of the iodine compounds of the thyroid. By Professor C. R. Harington, University College Hospital Medical School, London.
The structure and synthesis of vitamin C (ascorbic acid) and its analogues. By Professor E. L. Hirst, University of Bristol (England).
Neuere Richtungen der Oligosaccharid-Synthese. Von Professor Dr. G. Zemplén, Technische Universität Budapest.
Chitin und seine Spaltprodukte. Von Professor Dr. L. Zechmeister und Dr. G. Tóth, Universität Pécs (Ungarn).
Tabak-alkaloide. Von Professor Dr. E. Späth und Dr. F. Kuffner, II. Chemisches Universitätslaboratorium, Wien.
La spectrochimie de fluorescence dans l'étude des produits biologiques. Par Professeur Ch. Dhéré, Université de Fribourg (Suisse).
Namenverzeichnis. — Sachverzeichnis.

Früher erschien: **Erster Band**

Mit 41 Abbildungen im Text. VI, 371 Seiten. 1938. RM 28.—

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN WIEN

Naturwiss.

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

erscheinen wöchentlich und können im In- und Auslande durch jede Sortimentsbuchhandlung oder jede Postanstalt bezogen werden. Preis vierteljährlich RM 9.60. Hierzu treten bei direkter Zustellung unter Kreuzband die Versandspesen bzw. beim Bezuge durch die Post die postalische Bestellgebühr. Einzelpreis dieses Heftes RM 1.— zuzüglich Porto. Die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Studierende, ferner Ärzte in nicht vollbezahlter Stellung erhalten die Zeitschrift im Abonnement mit einem Nachlaß von 20%.

Manuskripte, Bücher usw. an **Die Naturwissenschaften, Berlin W 9,** Linkstr. 22/24, erbeten.

Nachdruck: Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung (entsprechend § 42 des Verlagsgesetzes) der in dieser Zeitschrift zum Abdruck gelangenden Beiträge sowie ihre Verwendung für fremdsprachliche Ausgaben vor.

Anzeigen werden von der Verlagsbuchhandlung angenommen. Die Preise wolle man unter Angabe der Größe erfragen. Letzter Annahme-Termin: 12 Tage vor Erscheinen der betreffenden Nummer.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer, Berlin W 9, Linkstr. 22/24
Fernsprecher: 21 81 11.

BEZUGSQUELLEN

ANALYSENWAAGEN

Sartorius-Werke, Aktiengesellschaft, Göttingen

FEINMECHANIK

J. D. Möller G. m. b. H., Wedel/Holstein

MIKROSKOPISCHE HILFSMITTEL

Bernhard Halle Nachf., Berlin-Steglitz, Hubertusstraße 11: Polarisations-Optik

MIKROTOME

Sartorius-Werke, Aktiengesellschaft, Göttingen

MINERALIEN UND GESTEINE

Mineralien-Niederlage der Staatl. Sächs. Bergakademie Freiberg/Sa.

PHYSIKALISCHE APPARATE

Berliner physikalische Werkstätten G. m. b. H., Berlin W 35, Woyrschstr. 8. Telegrammadr. Physik

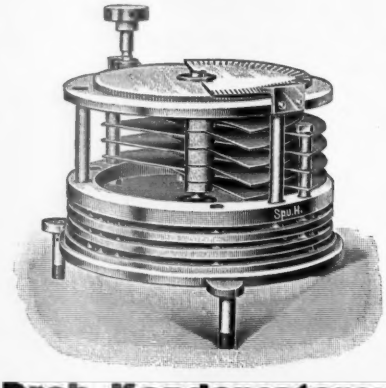
PRÄZISIONSWAAGEN

Sartorius-Werke, Aktiengesellschaft, Göttingen

SPEKTRALAPPARATE

Bernhard Halle Nachf., Berlin-Steglitz, Hubertusstraße 11: Spektral-Optik für d. sichtb. u. U-V-Gebiet

SPINDLER & HOYER Kom.-Ges.
Mechanische und optische Werkstätten
GÖTTINGEN 40



Dreh-Kondensatoren
von 100—3000 *p F*

Fest-Kondensatoren
von 5—100000 *p F*

nach den Modellen der Physikalisch-Technischen Reichsanstalt

Verlangen Sie Liste

Soeben erschien:

Röntgenphysik

Von

Dr. med. **Adolf Liechti**
Professor für Medizinische Radiologie
Direktor des Röntgeninstitutes der Universität Bern

Mit Beiträgen
von

Dr. phil. **Walter Minder**
Technischer Leiter des Institutes
der Bernischen Radiumstiftung

Mit 227 Textabbildungen. IX, 308 Seiten. 1939
RM 30.—; gebunden RM 31.80

Inhaltsübersicht:

I. Wesen und Eigenschaften der kurzwelligen Strahlen. II. Röntgenstrahlen und Atombau. III. Entstehung der radioaktiven Strahlung. Von Dr. W. Minder. IV. Schwächung, Absorption, Streuung. V. Erzeugung der Röntgenstrahlen und die Röntgenröhren. VI. Stromquellen zum Betrieb von Röntgenröhren. VII. Wirkungen der Röntgen- und γ-Strahlen. VIII. Messung der Röntgenstrahlung. IX. Messung der Radiumstrahlen (α-, β-, γ-Strahlen). Von Dr. W. Minder. X. Hilfsverfahren und Hilfsgeräte der medizinischen Röntgenologie. XI. Außermedizinische Anwendungen der Röntgenstrahlen. Von Dr. W. Minder. — Literaturverzeichnis. — Sachverzeichnis.

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN WIEN

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

27. Jahrgang | 28. Juli 1939 | Heft 30

Die Bedeutung spezifischer Mitosegifte für allgemeinere biologische Probleme.

Von Erich Ries, Leipzig.

Die Untersuchungen über die Auslösung von Zellteilungen lassen verschiedene Perioden erkennen. Nach der Entdeckung des Zentriols wurde diesem zeitweise die führende Rolle bei der mitotischen Zellvermehrung zugeschrieben. Zentriol und Zentrosphäre galten als Kraftzentren, die vielleicht von sich aus die Spindel zu bilden und wohl auch den Kern in ihren Aktionsbereich zu ziehen vermöchten. Dann schien es zeitweise so, als ob Kern- und Zellteilung als regulatorische Mechanismen durch Störung des normalen Volumenverhältnisses von Kern zu Plasma, der sog. Kern-Plasma-Relation (R. Hertwig), infolge ungleichen Wachstums ausgelöst würden. Eine ganz andere Orientierung erfuhr das Problem der Zellteilung, als von Haberlandt die teilungsanregende Wirkung bestimmter auswaschbarer Wundstoffe erkannt wurde. Durch diese Entdeckung wurden später auch die sehr bedeutsamen Untersuchungen der Gewebezüchter über die die Zellproliferation in vitro anregenden Substanzen stark beeinflußt. So konnte vor allem A. Fischer die Bedeutung von „Nekrohormonen" auch bei Regenerationsversuchen an Gewebekulturen nachweisen. In wiederum ganz anderer Richtung suchen die Protoplasmaphysiologen den Problemen der Mitose näherzukommen. Es scheint nach salzphysiologischen und optischen Versuchen ebenso wie auf Grund von Viskositätsmessungen an Hand der Brownschen Molekularbewegung von Plasmaeinschlüssen und nach der Zentrifugiermethode erwiesen, daß die Mitose eine regelmäßige Folge kolloider Zustandsänderungen im Hyaloplasma mit sich bringt — aber wie weit damit wirklichen Faktoren oder aber nur Begleiterscheinungen der Zellteilung näher zu kommen ist, bleibt noch gänzlich unklar.

Vorübergehend schien dann die sog. „Mitogenetische Strahlung" in einer gänzlich unerwarteten Weise zur Klärung des Problems der Mitose beizutragen. Aber diese Hoffnung trog, und so wenden sich die Zellphysiologen neuerdings mehr und mehr einer anderen Möglichkeit zu, um die Mitose entscheidend zu beeinflussen, bzw. in außerordentlich hohen Prozentsätzen Mitosen auszulösen, nämlich spezifisch mitoseanregenden und auf Chromosomen wirkenden Giften. Wir verdanken die Entdeckung derartiger Stoffe vor allem A. P. Dustin. Er bezeichnete alle die heterogenen Substanzen, die in spezifischer Weise den Mitoseablauf in Gang setzen, als karyoklastische Gifte. Dustin wurde durch Untersuchungen über die zyklischen Veränderungen der Thymusdrüse nach Injektion der verschiedenartigsten Stoffe auf die besondere Wirkung dieser Gifte aufmerksam.

Ich möchte in den vorliegenden Zeilen nicht versuchen, daß ganze Problem der Beeinflussung von Mitosen aufzurollen, sondern mich darauf beschränken, auf gewisse Möglichkeiten von allgemeinerer Bedeutung, die durch die Anwendung der karyoklastischen Substanzen gegeben erscheinen, hinzuweisen.

In seinem Sammelreferat über die *karyoklastischen Gifte* zählt Chodkowsky Anilinfarbstoffe, Trypanblau und Isaminblau, weiterhin Akridinderivate, vor allem Trypaflavin, insbesondere aber bestimmte Arsenverbindungen, wie z. B. Kakodylate, sowie das Alkaloid Colchicin und endlich auch bestimmte Bakterientoxine (Diphtherie, Staphylokokken, Typhus und Scharlach) sowie Alkohol, Benzol und die verschiedensten Metalle und Metallverbindungen auf. (Ludford verwandte außerdem bei Gewebekulturen den Diphenyl-Methanfarbstoff Auramin, die Narkotika Äthylurethan und Methylsulfonal.) Nach meinen Erfahrungen an sehr verschiedenem Material ist jedenfalls Trypanblau wohl kaum als spezifisch karyoklastische Substanz anzusprechen. Dagegen wirkt nach allen bisher vorliegenden Angaben Colchicin schon in außerordentlich geringen Dosen und augenscheinlich am meisten spezifisch. Es folgen dann in der Brauchbarkeit als karyoklastische Substanzen wohl die Kakodylate, also die Salze der arsenhaltigen Kakodylsäure. Selbstverständlich sind bei beiden Substanzen andersgeartete Nebenwirkungen nicht auszuschließen. Doch setzt die spezifische Mitosebeeinflussung — wenn überhaupt — schon bei Dosen ein, bei denen die übrigen Eigenschaften noch kaum oder gar nicht zur Geltung kommen können.

Diese *Dosen* müssen jedenfalls von Art zu Art ausprobiert werden und sich auch stark nach dem Alter der Tiere richten. Dafür einige Anhaltspunkte! Für 10 Tage alte Mäuse sind 0,015 mg Colchicin tödlich, sehr viel geringere Mengen genügen schon, um in den verschiedensten Organen einen sehr starken karyoklastischen Schock hervorzurufen; von nahezu erwachsenen (42 Tage alten) Mäusen wurden 0,26 mg (bei wiederholten Injektionen) vertragen und bewirkten trotzdem in den meisten Geweben keine Mitosen oder Pyknosen. Demgegenüber sind die Amphibien auch in bezug auf die karyoklastischen Substanzen wiederum sehr viel widerstandsfähiger: erst etwa 8 mg (in 4 Injektionen) rufen beim erwachsenen Wasserfrosch eine kräftigere Wirkung in der Milzpulpa hervor. Die letale Dosis schwankt um 15—25 mg. Bei jungen, etwa 4 Wochen alten Axolotllarven treten dieselben Erscheinungen auf, ob nun die Ein-

wirkung aus einer Lösung von 100 mg auf 40 ccm Wasser oder aber von 20 mg auf 100 ccm erfolgt (vgl. Fig. 2—4). Überhaupt scheinen die karyoklastischen Substanzen stets in einem relativ umfangreichen Konzentrationsbereich überraschend gleichartig zu wirken (vgl. für weitere Angaben auch S. 510—511 sowie Fig. 5—9). Die amerikanische Schabe verträgt bis zu etwa 2—3 mg, reagiert aber schon auf 0,01 mg und noch weniger. Die Unterschiede in der Empfindlichkeit zwischen den späteren Larvenstadien und den erwachsenen Tieren sind dabei sehr gering. Andererseits sind in bezug auf die Wirkung außerordentliche individuelle Schwankungen festzustellen, deren Gründe ich noch nicht übersehe[1]. Natriumkakodylat muß, jedenfalls bei den höheren Wirbeltieren, in entsprechend größeren Mengen gegeben werden: bei der 7 Tage alten Maus genügen 2 mg, bei den 10 bis 12 Tage alten 8 mg, bei der 42 Tage alten rufen auch 48 mg in den meisten Organen keine Mitosen mehr hervor. Bei der Schabe wirkte schon 1 mg im Laufe von etwa 24—36 Stunden tödlich.

Fig. 1. Typisches Bild der Wirkung karyoklastischer Substanzen. Schnitt durch die Leber einer 7 Tage alten Maus, die 9 Stunden vorher eine Injektion von 2 mg Natrium-Kakodylat erhalten hatte. 2 Kerne normal, 2 pyknotische Prophasen, 4 Pyknosen. Die Mitosen bleiben auf frühen Metaphasestadien stehen; zum Teil verklumpen die Chromosomen, so daß Bilder entstehen, die wie eine typische Karyorrhexis erscheinen. Fix. nach ZENKER. Nuklealreaktion nach FEULGEN.

Wie äußert sich diese *Wirkung*? In den ersten 5—12 Stunden (am stärksten nach etwa 9 Stunden) treten bei der Maus in sehr starker Häufung in verschiedenen Geweben, so in der Milz, im Thymus, in den Dünndarmkrypten, Prophase- und Metaphasestadien auf. Darauf folgt nach DUSTIN eine „Pyknosewelle", d. h. bei zahlreichen Mitosen, die in der Prophase oder frühen Metaphase stehengeblieben waren, verklumpen die Chromosomenschleifen zu einer mehr oder minder kompakten und homogenen Chromatinkugel, worauf die Zelle später zugrunde geht und aufgelöst oder phagocytiert wird (Fig. 1). Setzt die Degeneration bei Äquatorialplatten ein, so verschmelzen in ganz unregelmäßiger Weise alle oder nur Gruppen von Chromosomen und so entstehen Bilder, die genau so wie eine Kernpyknose oder wie das vielfach auf Pyknose folgende Stadium der Karyorrhexis, d. h. einer mehr oder minder pyknotischen Kernfragmentation, erscheinen. Nach DUSTIN kann nun auf eine

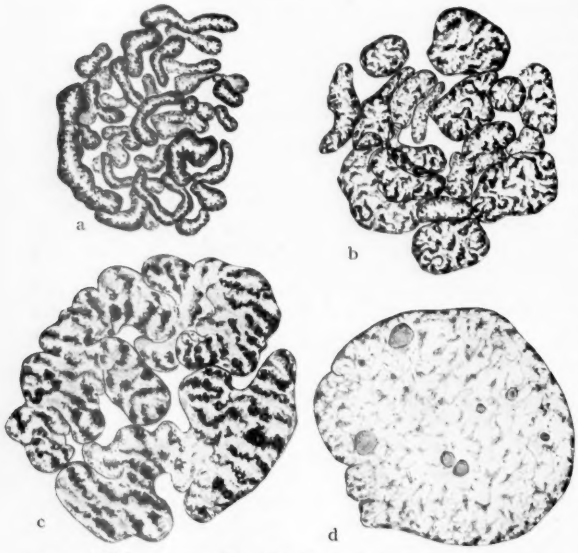


Fig. 2. Wirkung von Colchicin auf Epithelzellen einer 2,3 cm langen Axolotllarve (nach 42stündigem Aufenthalt in einer Lösung von 0,1 g Colchicin auf 40 ccm Wasser + Ringerlösung). Die zunächst in Gang gesetzten Mitosen werden auf Vorstadien der Metaphase abgestoppt. Die Chromosomen verquellen zu Karyomeriten (*a* und *b*) und rekonstruieren darauf durch Verschmelzung einen Ruhekern (*c* und *d*). Karmin-Essigsäure-Quetschpräparat.

[1] Erst nach Drucklegung dieser Zeilen erhielt ich Kenntnis einer Arbeit von R. DELCOURT [Arch. intern. Méd. expér. **13**. (1938)], durch die diese Unklarheit allem Anschein nach gelöst wird. Danach ist den Pharmakologen schon längst (seit 1890) bekannt, daß das Colchicin bei Zimmertemperatur wenig aktiv ist und schon bei der Temperatur der Warmblüter ein „aktives Derivat" ergibt. In den Versuchen von DELCOURT vertrugen dementsprechend die Frösche bei Zimmertemperatur über 5 mg Colchicin, erlagen dagegen bei 37° schon 0,050 mg. Ebenso temperaturabhängig ist die karyoklastische Wirkung. Damit dürften sich auch die Unstimmigkeiten in meinen Versuchen an der Schabe erklären lassen, denn sie wurden zu verschiedenen Jahreszeiten, im geheizten bzw. ungeheizten Zimmer wiederholt. — Colchicin-Versuche an Nicht-Warmblütern müßten daher möglichst bei konstanten Temperaturen durchgeführt werden.

solche Pyknosewelle wieder eine Mitosewelle folgen usw., bis sich schließlich die Wirkung der karyoklastischen Substanzen erschöpft hat. DUSTIN stellte vor allem auf Grund der Befunde am Thymus eine erste Phase, die eine Karyokinesewelle und eine darauffolgende Pyknosewelle umfaßt, im Laufe der ersten 24 Stunden fest. Die 2. Phase beginnt am 2. Tage und dauert höchstens 5 Tage. Auch hier erfolgt eine Karyokinesewelle, während die wiederum danach einsetzende Pyknosewelle viel weniger stark ausgeprägt erscheint.

Bei den Lymphocyten der amerikanischen Schabe stellte R. ERMIN (in noch unveröffentlichten Untersuchungen) nicht so regelmäßige „Wellen" fest. Die Mitoseanregung setzt etwa 5—9 Stunden nach der Injektion ein und erreicht ihren Höhepunkt nach 12—48 Stunden. Allem Anschein nach sind die individuellen Schwankungen im zeitlichen Verlauf der Reaktion größer als bei den Wirbeltieren, doch entsprechen sich die Erscheinungen im übrigen vollständig. Die Untersuchungen dienten hier zur Entscheidung der Frage, welche Lymphocytentypen sich im Blute vermehren.

Einen ganz anderen Verlauf nimmt die Wirkung der karyoklastischen Gifte dagegen auf die Epidermiszellen der Axolotlhaut bei Einwirkung von außen. Hier werden zahlreiche Zellen zur Mitose angeregt. Sie gelangen jedoch nur bis zu Vorstadien der Metaphase. Darauf verquellen dann die Chromosomen zu Karyomeriten, die schließlich wieder zum Ruhekern verschmelzen (Fig. 2 u. 3). Die Pyknosen treten sehr viel seltener ein. Es fehlen jedenfalls ausgesprochene Mitose- und Pyknosewellen. Wird die Wirkung des Colchicins frühzeitig unterbrochen, so können die angeregten Mitosen weitergeführt werden, bzw. die verquollenen Chromosomen erholen sich wieder und bleiben in einem längsgespaltenen Metaphasestadium stehen (Fig. 4).

Nach DUSTIN kann man die karyoklastischen Substanzen insgesamt 2 Gruppen zuteilen: 1. solche, die wie Trypaflavin wirken und zunächst alle in Gang befindlichen Mitosen abstoppen und darauf gegebenenfalls eine Kernverdichtungswelle herbeiführen, auf die dann eine Teilungswelle folgen kann. Hierher soll die Mehrzahl der karyoklastischen Gifte zu rechnen sein. Für die 2. Gruppe kann Colchicin als typisch gelten: Zunächst tritt eine Karyokinesewelle auf, dann eine Kernverdichtungswelle, darauf wieder eine Karyokinesewelle. Für diesen „karyoklastischen Schock" ist charakteristisch, daß zwar Karyokinesen sehr lebhaft angeregt werden, daß aber darauf eine große Zahl von Mitosen, denen der achromatische Teilungsapparat fehlt, vor allem auf frühen Metaphasestadien blockiert wird. Um diesen besonderen „cytotoxischen Effekt" zu kennzeichnen, schlägt DUSTIN neuerdings die Ausdrücke Stathmokinesen für die gehemmten Mitosen bzw. stathmokinetische Gifte für die betreffenden auslösenden Substanzen vor.

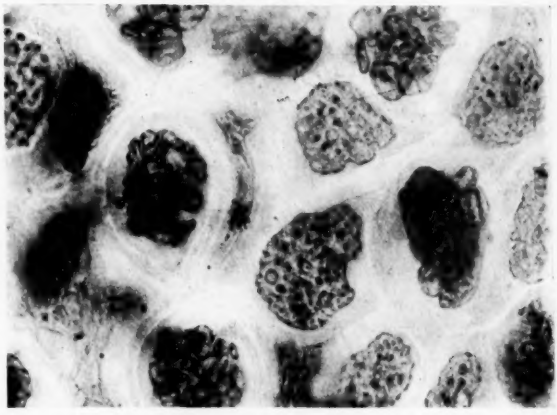


Fig. 3. Dasselbe Präparat wie in Fig. 2 in der Mikrophotographie. Es sind deutlich verschiedene Stadien der Karyomeritenbildung und der Ruhekernrekonstruktion zu unterscheiden. Zu beachten ist, daß die restituierten Ruhekerne dasselbe Volumen haben wie vor Ausbildung der Chromosomen (vgl. S. 511).

Fig. 4. Erholung der Chromosomen nach der Colchicinwirkung in reinem Wasser. Mikrophotogramm zweier durch Colchicin angeregter Mitosen in der Haut einer 2,2 cm langen Axolotllarve, die zunächst 24 Stunden in einer Colchicinlösung (20 mg auf 100 ccm Wasser) lebte, darauf 18 Stunden in Leitungswasser kam. Die Chromosomen erscheinen wieder völlig normal und beginnen, sich längs zu teilen. Auf diesem Stadium der Zweiteilung können sie tagelang stehen bleiben, bis schließlich telophaseähnliche Zustände erreicht werden. Karmin-Essigsäure-Quetschpräparat.

Die stathmokinetische Reaktion soll in allen germinativen Zonen und darüber hinaus bei allen Zellen, die sich in „imminence caryocinétique" (in einem

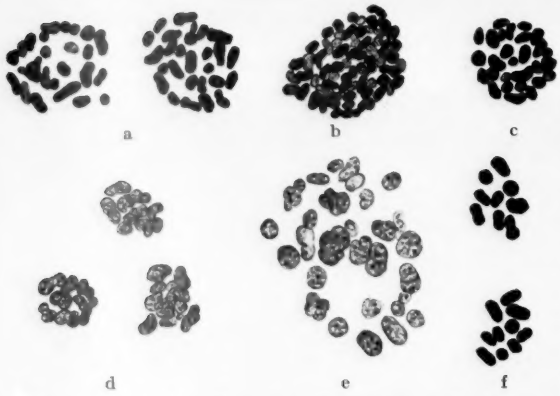


Fig. 5. Verschiedene Kern- und Chromosomenzustände von Periplaneta americana. a) Kerne aus MALPIGHIschen Gefäßen. Die beiden Kerne entsprechen der ersten Kernklasse und stammen von einer männlichen Larve, die 48 Stunden nach der ersten und 38 Stunden nach der zweiten Injektion von insgesamt 0,5 mg Colchicin sterbend untersucht wurde. b) Kern der nächst größeren Kernklasse mit vermehrter Chromosomenzahl aus sterbendem Weibchen, das 48 Stunden nach der ersten Injektion, 16 Stunden nach der 3. Injektion (insgesamt 0,15 mg Colchicin) untersucht wurde. c) Kern einer Mycetocyte desselben Tieres. d) Kerne von Fettgewebszellen mit verquollenen Chromosomen aus demselben Tier. Die Kerne weisen einen verminderten Chromosomenbestand, vielfach nur um 10 Chromosomen, auf. Aus dem Präparat ergibt sich, daß die Kerne sich nach Art amitotischer Zerschnürungen fragmentieren können. e) Verquollene Chromosomen eines stark gepreßten Kernes aus MALPIGHIschem Gefäß einer weiblichen Larve, die 80 Stunden nach einer Injektion von 0,6 mg Natriumkakodylat sterbend untersucht wurde. f) Normale Chromosomen aus Äquatorialplatten von Spermatocyten. a—e) Karmin-Essigsäure-Quetschpräparate. f) Schnittpräparat. Fix. nach BOUIN. Nuklealreaktion nach FEULGEN.

Zustand nahe bevorstehender, „drohender" Karyokinese), also in einer Art Mitosebereitschaft, befinden. Diese Gifte erlauben daher, den Augenblick festzustellen, in dem eine beliebige Zelle „für die Mechanismen sensibel wird, die eine Karyokinese hervorrufen".

Aus allen Befunden ergibt sich zunächst die Frage, ob wir wirklich berechtigt sind, Colchicin und Natriumkakodylat eine spezifisch *mitoseauslösende Wirkung* zuzuschreiben. Handelt es sich nicht vielleicht vielmehr um eine Hemmung der Mitose? Tatsächlich scheint das Stehenbleiben der Mitosen auf dem Prophase- oder frühen Metaphasestadium das auffälligste Kennzeichen für die Wirkung der karyoklastischen Substanzen zu sein. Es unterbleibt vielfach die Bildung des plasmatischen und achromatischen Teilungsapparates und damit der normale Mitoseablauf. Die Häufung von Prophasen könnte also vielleicht damit erklärt werden, daß zwar die normale Anzahl von Zellen Ansätze zur Mitose zeigt, daß dann aber Hemmung infolge von Anomalien bei der Spindelbildung einsetzt, worauf die Zellen in der Prophase stehenbleiben. Der Erfolg wäre eine Häufung der Prophasestadien in den Präparaten. Dementsprechend bezeichnet LUDFORD die karyoklastischen Substanzen als Mitose*gifte*. Und auch NEBEL und RUTTLE sowie BLAKESLEE und AVERY sehen in der Unterdrückung der Spindelbildung das Hauptkennzeichen der Wirkung von Colchicin. LUDFORD führt die Mitosehemmung durch Colchicin und Kakodylat geradezu auf dieselben Erscheinungen zurück wie

Fig. 6. Kerne mit Chromosomen in den MALPIGHIschen Gefäßen einer Larve von Periplaneta americana, die 42 Stunden vor der Untersuchung die erste, 12 Stunden vorher die 3. Injektion von insgesamt 0,25 mg Colchicin erhalten hatte. Es sind zwei verschiedene Größen zu erkennen, die sich durch die Zahl ihrer Chromosomen unterscheiden. Karmin-Essigsäure-Präparat.

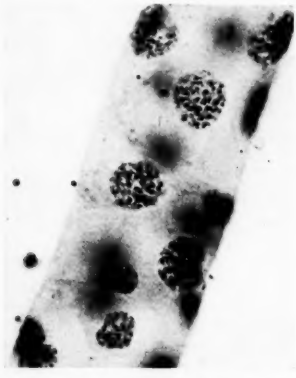


Fig. 7. Dieselbe Versuchsreihe wie auf Fig. 6, jedoch eine Woche nach den Injektionen. Weibchen. Der Kernbau ist (wieder?) als nahezu normal anzusprechen. Aus den Chromosomen bildet sich ein unregelmäßiges Kerngerüst (vgl. mit Fig. 6).

die schon längst bekannten Störungen des Mitoseablaufs durch Veränderungen der kolloidalen Zustände, die für die verschiedenen Phasen einer sich teilenden Zelle charakteristisch sind. Allerdings muß auch LUDFORD zugeben, daß „some stimulation of mitotic activity in cells which normally divide rapidly cannot be absolutely excluded".

Aber es wäre falsch, dem Colchicin nur eine hemmende Wirkung zuschreiben zu wollen. Erstens ist vielfach mit Sicherheit festzustellen, daß die Prophasen und Pyknosen schon etwa 9 Stunden nach der Injektion in einer solchen Zahl auftreten, wie sie keinesfalls einem normalen Teilungsrhythmus der Zellen entsprechen kann, auch wenn man annimmt, daß alle Zellen, die in Teilung begriffen waren, abgestoppt wurden. Dieser Teilungsrhythmus ist uns ja einigermaßen aus statistischen Untersuchungen über das Auftreten von Mitosen bei Berücksichtigung der normalen Dauer des Mitoseablaufs bekannt und außerdem liegen zahlreiche Beobachtungen an Gewebekulturen, also unter optimalen Proliferationsbedingungen, vor.

Zum zweiten kann in günstigen Fällen eine mehr oder minder *synchrone Wirkung auf nahezu alle Zellkerne* festgestellt werden. Bei der amerikanischen Schabe konnte ich mit aller Deutlichkeit beobachten, daß auch die Kerne der in Teilungsruhe befindlichen Zellen jedenfalls auf extreme Dosen von Colchicin und Natriumkakodylat ansprechen (Fig. 5—8). Normalerweise ist das Chromatin des Ruhekerns als ein grobscholliges bis feinkörniges Netzwerk ausgebildet. Unter dem Einfluß von Colchicin ziehen die Netzmaschen ihre Ausläufer, mit denen sie untereinander in Verbindung stehen, ein, sie runden sich ab, quellen auch wohl etwas auf und werden so typischen Chromosomen außerordentlich ähnlich (vgl. Fig. 6 u. 7 sowie Fig. 8, obere und untere Reihe).

Dieses Verhalten läßt sich nach den neueren Untersuchungen über den Verbleib der Chromosomen in dem Ruhekern ohne weiteres verstehen: Die Netzknoten sind in Wirklichkeit nichts anderes als Prochromosomen oder Chromozentren. Um diese Konzentrationspunkte formieren sich unter dem Einfluß von Colchicin oder Natriumkakodylat die Chromosomeneinheiten. Damit werden die Kerne vieler Gewebe der amerikanischen Schabe den Kernen mancher Gerriden, in denen nach GEITLER die Chromosomen auszählbar erhalten bleiben, außerordentlich ähnlich. Ein Vergleich von Kernstadien mit ausgebildeten Chromosomen aus den Hoden eines normalen Tieres mit den unter Einfluß von Colchicin entstandenen Kernbildern bestätigt die Vermutung, daß sich in den Ruhekernen die vorher aufgelockerten Chromosomen kondensieren (Fig. 5). Auch besteht in der kleinsten Zellklasse wohl sicher Zahlenkonstanz. Jedenfalls waren vor allem in den Kernen der MALPIGHIschen Gefäße, in denen sonst ein typisches grobscholliges Kernnetz vorkommt, etwa 26—30, am häufigsten 27 (♂) bzw. 28 (♀) einzelne Chromosomen auszuzählen. Doch sind vielfach solche Zählungen erschwert, da leicht Verschmelzungen und Verklumpungen oder aber andererseits Einschnürungen von Chromosomen eintreten. Vielleicht besitzt das Männchen in den Gewebszellen 27, das Weibchen 28 Chromosomen.

Diese Erscheinung, daß durch Colchicin in Ruhekernen mit weitgehend verteiltem Chromatin die Chromosomen als Individualitäten hervorgerufen werden, ist nun von größerer Bedeutung für die Untersuchungen über das *rhythmische Kernwachstum*. Nachdem hier auf Grund der Arbeiten von JAKOBJ u. a. zeitweise die statistische Methode vorherrschte, sind die Untersuchungen seit den neueren Arbeiten GEITLERS vor allem an Kernen der Wasserläufer (Gerris) in ein neues Stadium eingetreten. Bei Gerris konnte GEITLER genauere Erhebungen über den Chromosomenbestand der ver-

Fig. 8. Verschiedene Stadien von Darmepithelzellen. Obere Reihe unbehandeltes Kontrolltier. Untere Reihe: männliche, gesund erscheinende Larve, die 48 Stunden vorher die erste, 28 Stunden darauf die 2. und 16 Stunden darauf die 3. und letzte Injektion (insgesamt 0,5 mg Colchicin) erhalten hatte. Links Äquatorialplatte aus Darmkrypte, unten entsprechende „Pyknomitose", in der Mitte jüngere Epithelzelle, rechts reife Darmepithelzelle. Fix. nach BOUIN, Hämalaun; Schnittpräp.

größerten Kerne anstellen, da die Chromosomeneinheiten hier auszählbar im Ruhekern erhalten bleiben, bzw. da auf je einen Chromosomensatz ein Geschlechtschromosom kommt, das jederzeit leicht feststellbar ist. Dieses Geschlechtschromosom ist nämlich heterochromatisch und behält also auch im Ruhekern seine starke Färbbarkeit wie während der Mitosephasen. GEITLER stellte auf diese Weise erstaunlich hohe Polyploidiewerte in vergrößerten Zellen fest (bis zu 1024 bzw. 2048 Chromosomensätzen in den Speicheldrüsenkernen). Ja, es waren sogar noch Zellen mit 16 und 32 Chromosomensätzen mitotisch vermehrungsfähig (nach BERGER bei Puppen der Stechmücke). Aber nicht in allen Fällen liegen die Chromosomenverhältnisse so klar zutage wie bei diesen Gerris-Arten, und da dürfte nun in einigen Tiergruppen unter Umständen die Colchicintechnik weitere Möglichkeiten bieten, um die Chromosomen in den Ruhekernen sichtbar hervorzurufen. Das Mikrophotogramm Fig. 6 zeigt wohl zur Genüge, daß z. B. in den MALPIGHIschen Gefäßen die vergrößerten Kerne eine entsprechend vermehrte Anzahl von Chromosomen aufweisen.

Eine eingehendere Untersuchung des Kernwachstums mit Hilfe von Präparaten, bei denen die Chromosomen mit Hilfe karyoklastischer Gifte in den Ruhekernen hervorgerufen wurden, scheint aus folgenden Gründen besonders wesentlich:

Erstens läßt sich auf diese Weise das Verhältnis von Kernvolumen und Chromosomenzahl erfassen, was sonst in den meisten Fällen unmöglich ist. Zum zweiten sind aus der Erscheinung des rhythmischen Wachstums außerordentlich weitgehende Schlüsse abgeleitet worden, die von grundsätzlicher Bedeutung für unsere Anschauungen über den Aufbau lebender Systeme überhaupt sind. Nach HEIDENHAIN soll nämlich das rhythmische Wachstum dadurch zu erklären sein, daß die letzten Einheiten im Zellkern, die Protomeren, auf das doppelte Volumen heranwachsen, um sich dann zu teilen. Der eigenartige Wachstumsrhythmus der Zellkerne wurde also als Ausdruck für die uns verborgen bleibende „innere" Teilung der Protomeren und damit zugleich als wesentlichster Hinweis auf ihre Existenz angesehen. Nach den neueren Befunden aber kommen wir völlig ohne Annahme besonderer hypothetischer „lebender Teilkörper" aus, sondern können im Gegenteil sogar untersuchen, auf welche Weise sich die „innere", d. h. ohne Mitose sich abspielende Vermehrung der Chromosomen, die dem Kernwachstum zugrunde liegt, vollzieht. Wir können vielleicht entscheiden, ob einzelne Chromosomen zunächst heranwachsen, um sich zu teilen, oder ob sie sich teilen, um darauf zu ihrer alten Größe heranzuwachsen. Wir können wahrscheinlich den Rhythmus dieser Teilungen tiefer erfassen und womöglich bestimmen, welche Lage die Chromosomen im Ruhekern vorzugsweise einnehmen usw. Bleiben z. B. die Abkömmlinge der einzelnen Chromosomen in Gruppen beisammen oder verteilen sie sich im Kern? Die bisher vorliegende, noch nicht auf diese Fragen ausgerichtete Beobachtung ergibt lediglich, daß vor allem in den höheren Kernklassen vielfach unvollkommen zweigeteilte Chromosomen neben einfachen vorkommen. Noch günstiger wären solche Fragen natürlich bei Objekten zu untersuchen, die nicht so viele Chromosomen aufweisen wie Periplaneta. Es darf allerdings nicht verschwiegen werden, daß Periplaneta das einzige mir bisher bekannte Objekt ist, das in dieser Weise auf Colchicin reagiert. Bei der Maus scheint bei excessiven Dosen von Colchicin unter Umständen in perennen Zellen lediglich eine Vergröberung der Chromatinstrukturen einzutreten, und auch bei Periplaneta reagieren nicht alle Zellen in so ausgesprochen klarer Weise. In den Darmepithelzellen oder in den Ganglienzellen ist meistens auch nur eine etwas scholligere Anordnung des Chromatins festzustellen (Fig. 8).

Wenn nun auch diese Versuche erst in ihrem Anfangsstadium stehen, so lassen sie doch schon erkennen, daß das *Colchicin in erster Linie auf die Chromatinstrukturen* wirkt. Es fördert die Ausbildung der Chromosomen, bzw. bringt manchmal die freiliegenden Chromosomen zur Verschmelzung und hemmt außerdem gleichzeitig den normalen Ablauf der Mitose. Das Beispiel Periplaneta zeigt weiterhin, daß der Ausdruck karyoklastische Substanzen insofern schlecht gewählt ist, als die Kerne keineswegs aufgelöst zu werden brauchen. Die Bezeichnung Mitosegifte kennzeichnet dagegen im wesentlichen nur die hemmende Wirkung auf den Ablauf der Mitose. Da beide Ausdrücke jedoch eingeführt sind, ist es wohl überflüssig, einen die spezifisch „chromosomotrope" bzw. „chromatinotrope" Wirkung hervorhebenden Begriff neu zu prägen.

Zweifellos die eingehendste und gründlichste Analyse der besonderen Wirkung des Colchicins auf die Chromosomen und den Mitoseablauf gelang jedoch bei *pflanzlichen Objekten*. NEBEL und RUTTLE isolierten Staubfadenhaare von Tradescantia reflexa in kleinen Schälchen mit einer $^1/_{34}$ M Lösung von Rohrzucker, die außerdem KCl ($^1/_{100}$ M), $CaCl_2$ ($^1/_{1000}$ M) und $MgCl_2$ ($^1/_{1000}$ M) enthielt. Unter diesen Bedingungen laufen die angebahnten Zellteilungen ohne Störung ab. Wird nun Colchicin hinzugesetzt, so wird die Spindelbildung verhindert und damit die Anaphase blockiert. Die bereits gespaltenen Chromosomen verbleiben eine Zeitlang in einer „atypischen metaphaseähnlichen Verfassung", darauf entfalten sie wieder ihre Chromonemata, sie werden „schaumig" und rekonstruieren einen Ruhekern. Da sich die Chromosomen aber bereits geteilt hatten, resultiert ein didiploider Kern, wenn vorher ein diploider vorlag. Colchicin vermag also künstliche Tetraploidie bei Pflanzen zu erzeugen, und zwar scheint es vor allem die Prämetaphase bzw. die mittleren und späteren Prophasestadien in dieser Hinsicht zu beeinflussen. Die untere Grenze der Wirksamkeit lag unter diesen Bedingungen bei eben über 10^{-4} M (etwa 0,004 %; 10^{-1} M = etwa 4 %); zwischen 10^{-4} bis 10^{-1} M war kein größerer Unterschied festzustellen. Der Erfolg trat nach etwa 90 Minuten langer Einwirkungsdauer ein.

In anderen Fällen erwies es sich als vorteilhaft, junge Keimlinge oder Knospen verschiedener Pflanzen 1—24 Stunden bzw. mehrere Tage lang in wäßrige Lösungen von 0,02—0,4 % einzutauchen, sie mit solchen Lösungen zu bestäuben oder damit getränkte Agarstückchen aufzulegen bzw. einen dünnen Film von 1 % Colchicin in Lanolin auf die Vegetationspunkte aufzutragen. (Die Wurzeln sollen möglichst nicht in die Colchicinlösung eintauchen.) In den Versuchen von BLAKESLEE und AVERY vor allem an Datura ergaben Konzentrationen von 0,2—1,6 % über 50 % amphidiploide Pflanzen, Lösungen unter 0,1 % waren unwirksam. Es gelang auf diese Weise, die verschiedensten polyploiden Pflanzen zu erzeugen, wobei außer aus der Größe der Blätter und Blüten vor allem aus der Analyse der Pollengröße auf den Grad der Polyploidie geschlossen wurde. Neuerdings benutzten GYÖFFY bzw. GYÖFFY und MELCHERS in Colchicinlösungen von 0,5—0,01 % getauchte und 2—3mal

erneuerte Wattestückchen, die sie auf die Vegetationsspitzen von Keimpflanzen auflegten. Auf diese Weise konnten fruchtbare amphidiploide Bastarde von Hyoscyamus niger × H. albus (die normalen diploiden sind in Selbstbestäubung steril) sowie fertile tetraploide Pflanzen bei Petunia, Epilobium, Antirrhinum, Linum, Hyoscyamus und Capsicum erzeugt werden.

Als noch empfindlicher (etwa 10×) als die Tradescantia-Zelle erwiesen sich in den Versuchen von NEBEL und RUTTLE Arbacia- (Seeigel-) Eier während der 1. Furchungsteilung. Die 1. Zellteilung wird schon durch eine $10^{-5} \times 2{,}8$ M Colchicinlösung verhindert; die Kernteilung schon durch $10^{-5} \times 3{,}5$ M.

Für entsprechende Beobachtungen an *tierischen Objekten* erwiesen sich junge Axolotllarven als besonders geeignet. Wir können die Tiere längere Zeit über in Colchicinlösung halten und dann in den riesigen Chromosomen die Veränderung besonders eingehend verfolgen. Es zeigte sich hier, daß der Vorgang im Prinzip derselbe ist wie bei den Tradescantiazellen: die Chromosomen der angeregten Mitosen bleiben auf dem frühen Metaphasestadium stehen und verquellen zu Karyomeriten, die darauf zum Ruhekern wieder verschmelzen. Aber es resultiert nun nicht ein amphidiploider Kern wie bei den pflanzlichen Geweben, sondern der rekonstruierte Ruhekern ist genau so groß wie der Kern vor Ausbildung der Chromosomen. Worauf beruht dieser Unterschied? Die Untersuchung von Mitosen, die sich nach der Hemmung durch Colchicin im colchicinfreien Wasser wieder erholen, ergibt die eindeutige Antwort: Die Chromosomen kommen unter dem Einfluß des Colchicins gar nicht zur Verdoppelung, geschweige denn zur Teilung, sondern dieser Vorgang spielt sich erst auf einem Stadium ab, das erst später, während der beginnenden Metaphase, erreicht wird. Das Mikrophotogramm Fig. 4 zeigt deutlich, daß auch nach vielstündiger Erholung neben halbierten noch teilweise oder gar nicht gespaltene Chromosomen vorkommen, daß also ihre Teilung noch lange nicht beendigt wurde.

Diese Feststellung ist keineswegs belanglos, denn die Frage nach dem Zeitpunkt der Chromosomenteilung während der Mitose spielte stets eine besonders große Rolle, die bisher ausschließlich auf Grund von Beobachtungen an verschiedenen Mitosestadien beantwortet wurde. Durch die Behandlung mit karyoklastischen Giften könnten wir dagegen heute wohl den Beweis erbringen, daß der Zeitpunkt der Chromosomenverdoppelung bei verschiedenen Objekten durchaus nicht in dieselbe Mitosephase zu fallen braucht.

So besitzt diese Technik also auch eine besondere Bedeutung für Untersuchungen über das Verhalten der Chromosomen während der Mitose wie über ihren gesamten Formwechsel (vgl. z. B. „Spiralisierung" sowie Karyomeritenbildung in Fig. 2 u. 3). Es mag dabei als besonders günstig erscheinen, daß die Wirkung der karyoklastischen Substanz auch bei tierischen Geweben in vitro erfolgen kann. So treten z. B. in isolierten Eiröhren von Periplaneta, die 24 Stunden in Ringerlösung mit 100 mg Colchicin auf 25 ccm aufbewahrt wurden, im Gegensatz zu den Kontrollpräparaten sehr zahlreiche gehemmte Pro- und frühe Metaphasen ebenso wie auch Pyknosen auf.

Zwischen tierischen und pflanzlichen Objekten besteht hingegen allem Anschein nach ein tiefgreifender Unterschied in bezug auf das Kernwachstum auf späteren Entwicklungsstadien. Jedenfalls tritt *Polyploidie bei den Tieren* in den verschiedensten Geweben normalerweise ein und kann oft sogar sehr hohe Stufen erreichen (s. S. 509)[1]. Vielfach wird dabei das Wachstum durch mitotische Zellvermehrung in ganz geregelter Weise abgelöst durch das sog. zelluläre Wachstum, d. h. jede Zelle wächst, unter Zellkonstanz des Organs im Extremfall, für sich heran, wobei allem Anschein nach die Chromosomensätze vervielfacht werden. Bei den Säugetieren ist diese Erscheinung z. B. in der Leber oder in der Bauchspeicheldrüse festzustellen. Es war nun schon seit langem bekannt, daß Mitosen in diesen Organen immer seltener auftreten und schließlich meist ganz ausfallen, aber es fehlten genauere Angaben darüber, ob es sich hierbei nur um ein allmähliches Erlöschen der Zellteilungen infolge allgemeinerer Faktoren des alternden Gesamtsystems — vielleicht infolge Fehlens teilungsfördernder Stoffe in den Säften oder infolge Auftretens hemmender Faktoren — handelt oder aber um *innere Umstimmungen in den Zellen* selbst.

Gewebezüchtungsversuche ergaben nun, daß die Züchtbarkeit z. B. der Pankreaszelle etwa dann erlischt, wenn das zelluläre Wachstum der Zellen im gesamten Organismus einsetzt. Da die Zellen in der Kultur den Faktoren des gesamten Organismus entzogen und andererseits optimalen Proliferationsbedingungen ausgesetzt sind, ließ sich daraus also auf eine innere Umstimmung in der Wachstumsart schließen (vgl. I. FISCHER und E. RIES 1936, E. RIES 1937, 1938). Es ließ sich vorstellen, daß diese *veränderte Reaktionsart* der Zellen auch mit Hilfe der karyoklastischen Substanzen zu erfassen wäre. In dieser Hinsicht unter-

[1] In diesem Zusammenhang ist die Feststellung nicht uninteressant, daß das J. Hered. [**28**, 411 (1937)] in einem besonderen Artikel gegen eine vorzeitige und sensationell aufgebauschte Mitteilung in der Hearst-Presse Stellung nehmen muß. Colchicin sei kein Wachstumselixier! Ärzte könnten weiterhin ihrem Beruf nachgehen, ohne in Unsicherheit sein zu müssen vor Riesenratten, und die Damen seien nicht in Gefahr, von Raupen gierig verschlungen zu werden, die plötzlich fleischfressend geworden seien. Als Begründung wird lediglich angeführt, daß wir keinerlei genauere Vorstellungen über die Wirkungsweise auf tierische Chromosomen besitzen. Wir können dies dahin ergänzen, daß wohl auch dann, wenn wir mit Hilfe von Colchicin didiploide tierische Organismen erzeugen können, keineswegs in allen Fällen bleibender Riesenwuchs zu erwarten ist, da Polyploidie eben eine weitgehend verbreitete normale Eigenschaft vieler tierischer Gewebe ist.

nommene Versuche mit Colchicin und Natriumkakodylat bei der Maus ergeben eindeutig, daß sowohl Leber- wie auch Pankreaszellen von einem bestimmten Zeitpunkt an auch auf außerordentlich stark erhöhte Dosen dieser Stoffe überhaupt nicht mehr reagieren, daß also tatsächlich sowohl eine Umstimmung in der Wachstumsart wie in der Reaktionsnorm erfolgt (Fig. 9). Und zwar tritt diese Veränderung im Lebenszyklus der Zellen bei der Maus etwa zwischen dem 10. und 15. Tage nach der Geburt ein. Beim Hühnchen hatten die Ge-

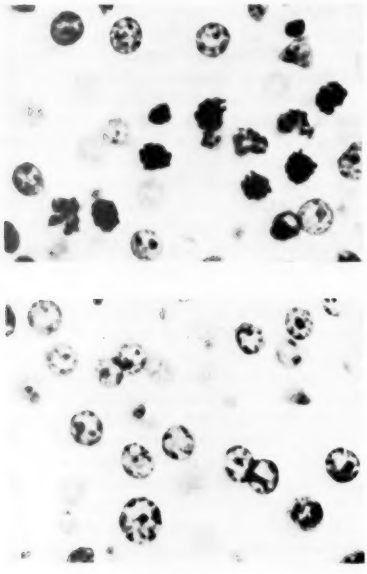


Fig. 9. Leberzellen verschieden alter Mäuse nach Einwirkung karyoklastischer Gifte: a) 11½ Tage alte Maus, b) 21 Tage alte Maus. Bei a) zahlreiche gehemmte Pro- und frühe Metaphasen. Bei b) normaler Ruhekernbau, zweite Kernklasse (vgl. den größeren Kern unten) und durch amitotische Zerschnürung zweikernig gewordene Zellen. Fixierung nach ZENKER, Nuklealreaktion (nach RIES 1938).

webezüchtungsversuche ergeben, daß dieser Zeitpunkt etwa zwischen dem 10. und 14. Tag nach dem Schlüpfen liegt.

Von der Leber ist es nun bekannt, daß sie in außerordentlicher Weise regenerationsfähig ist. So stellten z. B. BRUES und BEULA fest, daß nach Exstirpation von 70% des gesamten Lebervolumens der Ratte nach einer Latenzzeit von etwa einem Tag Teilungen der Leberzellen in dem Rest einsetzen. Diese führen dazu, daß schon nach ganz wenigen Tagen nahezu das alte Lebervolumen wieder erreicht wird, ohne daß dabei eine auch nur vorübergehende Entdifferenzierung der Zellen festzustellen wäre. Diese Erscheinung ließ vermuten, daß die stationär gewordenen Zellen nach dem Regenerationsreiz gleichsam wieder „embryonalisiert" wurden. Wenn dies der Fall wäre, müßten die Zellen auch wiederum auf Colchicin ansprechen. Gemeinsam mit I. FISCHER bin ich dieser Frage bei der Maus nachgegangen. Wir banden den mittleren größten Leberlappen etwa in Höhe der Gallenblase ab und entfernten ihn. In verschiedenen Abständen nach dieser Operation wurden die Tiere dann mit Colchicin gespritzt. In keinem Falle waren nach 2, 2¼, 2½ bzw. 5½ Tagen Mitosen bzw. Pyknosen in den gesunden Leberteilen aufzufinden, obgleich mit extremen Dosen von Colchicin behandelt worden war. Aber die Versuche müßten doch vielleicht noch einmal an anderem Material bzw. mit anderer Operationstechnik durchgeführt werden, bevor wir aus ihnen den Schluß ziehen

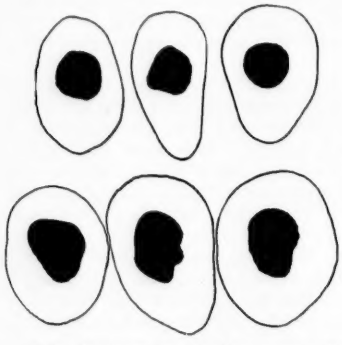


Fig. 10. Pyknotische Prämetaphasen von Eifollikelzellen. Obere Reihe: 1. Kernklasse aus dem Follikel eines Eies vor Beginn der Dotterbildung. Untere Reihe: 2. Kernklasse aus dem Follikel eines Eies in Dotterbildung. Die Follikelzellen zeigen im Gegensatz etwa zu Läusen und Federlingen kein streng synchrones Kernwachstum. 48 Stunden nach der Injektion von 0,24 mg Colchicin. Schnittpräparat fix. nach BOUIN, Hämalaun.

können, daß die Reaktionsbereitschaft der Leberzellen auch durch den Regenerationsreiz nicht wieder anzuregen ist.

Auch bei Insekten lassen sich ganz regelmäßige Lebenszyklen für bestimmte Zelltypen aufstellen. Auf Grund der Versuche mit Colchicin ist z. B. festzustellen, daß bei der amerikanischen Schabe die Zellen der MALPIGHIschen Gefäße, der Ganglien, des Fettkörpers perenn werden und nur noch „zellulär" unter Chromosomenvermehrung wachsen. Und zwar tritt diese Umstimmung hier schon auf frühen Larvenstadien ein. Wahrscheinlich unbegrenzt teilungsfähig bleiben dagegen die Lymphocyten, die Hypodermiszellen jedenfalls bei den Larven nach Regenerationsreizen, die Zellen der Darmkrypten und die Keimzellen natürlich. Bei den Follikelzellen der Eiröhren ist an der Größe der pyknotischen Chromatinkugeln festzustellen, daß sicher auch noch die 2. Kernklasse mitotisch vermehrungsfähig ist (Fig. 10).

Auf jeden Fall braucht auch durch *höhere Grade von Polyploidie* keine grundsätzliche Hemmung der „Mitosefähigkeit" einzutreten. So gelingt es z. B. bei den Megakaryozyten der Maus durch Behandlung mit Colchicin, diese Riesenzellen zu frühen Metaphasestadien, auf denen Hunderte von Chromosomen in Erscheinung treten (Fig. 11), anzuregen. Es wäre interessant, hier einmal zu untersuchen, ob jedem Chromosomensatz ein Zentriol entspricht, denn wir wissen durch M. HEIDENHAIN, daß die Megakaryozyten sehr zahlreiche Zentriolen enthalten. Vielleicht stellt es sich heraus, daß wir den Grad der Polyploidie hier am leichtesten durch Auszählen der Zentriole feststellen können, so wie ihn GEITLER bei den dafür günstigeren Insekten durch Auszählen der Geschlechtschromosomen erfaßte. — Alle Präparate ergeben einwandfrei, daß die Schädigung bei den Zellen, die in Mitose begriffen waren, stets viel größer ist als bei den in wie weit die Untersuchungen mit Hilfe der karyoklastischen Substanzen die bisher aufgestellten sog. „Gesetze" über die Empfindlichkeit verschieden hoch differenzierter bzw. teilungsfähiger Zellen gegenüber Strahlenschädigung zu stützen vermögen. Danach soll das PERTHESSche „Gesetz", wonach die in Karyokinese begriffene Zelle besonders empfindlich ist, bestätigt werden, während die Versuchsergebnisse nicht der BERGONIE-TRIBOUDEAUschen Regel, daß die Zelle mit der größten karyokinetischen Zukunft besonders stark diesen Schädigungen ausgesetzt sei, und dem KIENBÖCKschen „Gesetz", wonach die am meisten differenzierte Zelle am wenigsten empfindlich reagiere, zu entsprechen scheinen. Der Grund für diese Unstimmigkeit liegt wahrscheinlich in der Unmöglichkeit, so vage und subjektive Begriffe wie „karyokinetische Zukunft", „am meisten differenzierte Zellen" usw. exakter zu fassen und auf verschiedene

Fig. 11. Megakaryocyten aus der Milz einer 42 Tage alten Maus, 4 Tage nach Injektionen von insgesamt 0,04 mg Colchicin. Links normales Bild, rechts in gehemmter früher Metaphase mit mehreren hundert Chromosomen (die Figur stellt nur einen von insgesamt 4 Teilschnitten dar). In der Mitte zum Vergleich Äquatorialplatte einer diploiden Zelle. Fix. nach BOUIN, gef. Hämalaun.

Teilungsruhe befindlichen Zellen, obgleich diese ja auch durch extreme Dosen von Colchicin beeinflußt werden können.

Die „embryonalen" oder unbegrenzt teilungsfähigen Gewebe unterscheiden sich also von den „perennen" in der Reaktionsfähigkeit gegen bestimmte Gifte. Diese Tatsache ist keineswegs neu. Es war längst bekannt, daß ein ähnlicher *Unterschied* auch *in der Empfindlichkeit* gegen Bestrahlung sowie gegen Trypaflavin usw. besteht. Nun haben wir in der Behandlung mit karyoklastischen Substanzen ein ideales Mittel, um diese für die Pathologie so bedeutsame Erscheinung in bedeutend feinerer und bequemerer Weise untersuchen zu können, als es mit Hilfe von Bestrahlung oder Behandlung mit minder wirksamen und zuverlässigen Substanzen möglich war. Für eine ausführlichere Besprechung der auf diesem Gebiet schon vorliegenden Literatur möchte ich auf das Referat von CHODKOWSKY verweisen. Im Anschluß an DUSTIN wird dort auch kurz erörtert, Fälle zu übertragen. Statt einer unzulässigen Verallgemeinerung solcher und ähnlicher „Werturteile" erscheint es angebrachter, eingehend mit allen zur Verfügung stehenden Methoden das Verhalten bestimmter Zelltypen während aller Phasen ihres Lebenszyklus zu prüfen und dann erst zu untersuchen, ob sich bestimmte Gemeinsamkeiten in verschiedenen Gruppen ergeben. Zweifellos haben die karyoklastischen Gifte für solche Fragestellungen eine besondere Bedeutung.

Von speziellerem Interesse für die Pathologen mag zunächst noch die Erforschung der *Funktionen der Thymusdrüse* mit Hilfe der karyoklastischen Substanzen erscheinen. Hier lag ja überhaupt der Ausgangspunkt für DUSTINS Untersuchungen. Es zeigte sich, daß z. B. intraperitoneal injizierte Salzsäure ganz bestimmte Veränderungen im Thymus hervorruft und daß ganz ähnliche Erscheinungen durch Farbstoffe, Arsenverbindungen usw. ausgelöst werden können. Nach etwa 24 Stunden treten in der Rinde zahllose pyknotische Lympho-

cyten auf, wodurch diese im Schnittpräparat stark gefärbt erscheint, während nach 48 Stunden das Bild sich gerade umkehrt: nun erscheint die Rinde hell und das Mark dunkel (Thymus inversus). Diese Versuche schienen DUSTIN dafür zu sprechen, daß bestimmte Zusammenhänge zwischen dem karyoklastischen Schock und einer Störung des Säuren-Basen-Gleichgewichtes bestehen müßten, deren Art allerdings noch dunkel ist. Weiterhin schließt DUSTIN, daß den Pyknosen eine besondere physiologische Bedeutung zukommen muß. Vielleicht sind Thymus und lymphatische Gewebe ein Zentrum für den Nukleinsäurehaushalt.

Ganz neuerdings hat DUSTIN diese Untersuchungen auf weitere *Hormondrüsen* ausgedehnt (vgl. sein Referat auf dem Internationalen Zellforscherkongreß 1938 in Zürich und den darüber in den Naturwissenschaften erschienenen Bericht). Hier bestand bisher eine große Schwierigkeit, etwa für die Hypophyse oder Schilddrüse den Arbeitsrhythmus der Zellen zu erfassen, da die verschiedenen Zellstadien oft nur schwer zu seriieren sind. DUSTIN gelingt es nun durch Aktivierung dieser Drüsen und Verabreichung karyoklastischer Gifte, die Frage des Zellersatzes und der Zellvermehrung sowie die Bedeutung dieser Vorgänge für die Arbeit des gesamten Organs eindeutiger zu entscheiden, als es früher lediglich auf Grund der Befunde an den aktivierten und nichtaktivierten Drüsen möglich war.

In anderer Weise haben neuerdings W. FLEISCHMANN und S. KANN (1938) das *„Colchicin als Hilfsmittel beim Studium hormonal bedingter Wachstumsvorgänge"* benutzt. Nach Injektion bestimmter Hormone werden die Mitosen in den angeregten Geweben durch Colchicin gestoppt, um sie so später in den Schnitten auszählen zu können. Es ließ sich auf diese Weise noch die Wirkung von 50 γ Testosteronpropionat an den Samenblasen kastrierter Mäusemännchen nachweisen. Noch empfindlicher reagierte das Epithel der Prostata. In entsprechender Weise wurde die Wirkung des Cortins und des Corticosterons auf die Legeröhre des Bitterlings bzw. des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse des infantilen Meerschweinchens erfaßt.

Weiterhin erlauben die Pyknosewellen nach Injektion karyoklastischer Substanzen ein eingehenderes Studium der *Erscheinungen des Zelltodes, der Nekrose und der Nekrobiose*. Wir haben wohl kaum ein anderes Mittel, das in so zuverlässiger und leicht durchzuführender Weise alle Phasen der Ausschaltung und des Abbaues von Zellen in bestimmten Geweben herbeiführt. Leider wissen wir bisher allerdings noch nicht, auf welche Weise diese spezifisch „pyknogene" Wirkung zustande kommt. Ist die Pyknose lediglich eine Folge des gestörten Mitoseablaufes, vielleicht infolge Unterdrückung des plasmatischen Teilungsapparates, wie so oft angenommen wird, oder offenbart sich darin nicht doch vielleicht eine besondere Affinität dieser Substanzen zum Chromatin? Es wäre aus diesem Grunde wünschenswert, die Verteilung und Speicherung von Colchicin in den Zellen histochemisch erfassen zu können. An sich können ja Pyknosen in vielen Geweben eine durchaus physiologische Erscheinung darstellen, so z. B. im Eifollikel der Säugetiere. Noch ganz unbekannt ist es aber, inwieweit wir etwa Zellen mit pyknotischem Kern noch als lebendig ansprechen können. Wahrscheinlich handelt es sich nur um sog. Nekrobioseerscheinungen, die zu einem langsamen Absterben führen. Jedenfalls müßte dies eingehender untersucht werden. Die Zellen mit den unter dem Einfluß von karyoklastischen Giften kondensierten Chromosomen im Ruhekern sind auf Grund von Befunden nach vitaler Färbung als lebendig anzusprechen. Es kann sich also dabei nicht etwa um postvitale Erscheinungen handeln.

Von größerer praktischer Bedeutung ist dagegen das Problem der *Krebsbehandlung mit Hilfe karyoklastischer Substanzen*. Bekanntlich reagiert die Krebszelle besonders empfindlich auf Bestrahlung und verschiedene Zellgifte. So war von vornherein anzunehmen, daß sie in ähnlicher Weise wie alle embryonalen, leicht teilungsfähigen Zellen auch auf karyoklastische Substanzen ansprechen würde, zumal gerade in den Geschwülsten ja ohnehin dem starken Teilungsvermögen meist ein besonders hoher Prozentsatz von Nekrosen parallel läuft. Die Versuche bestätigten diese Auffassung (vgl. LUDFORD), aber es ergab sich bisher jedenfalls keine Möglichkeit, um diese Tatsache für Heilzwecke auszuwerten. Die Schädigung des Krebsgewebes ist doch nicht so spezifisch und tiefgreifend, daß wir damit den Krebs vernichten können, ohne die übrigen noch teilungsfähigen Gewebe zu beeinträchtigen.

Unsere kurze Übersicht zeigt wohl zur Genüge, welche Möglichkeiten die karyoklastischen Substanzen erschließen. Als Hauptpunkte seien abschließend noch einmal hervorgehoben:

1. Untersuchungen über den Mechanismus der Mitose und die Beeinflußbarkeit der Chromosomen.

2. Untersuchungen über Kernwachstum und Polyploidie.

3. Erzeugung polyploider Pflanzen.

4. Beiträge zur Pathologie (u. a. Funktionen der Thymusdrüse und der lymphatischen Organe bei der Abwehr von Reizstoffen, Erforschung der Erscheinungen des Zelltodes und des Nukleinsäurehaushaltes).

5. Untersuchungen über die Reaktionsart „embryonaler" und perenner Gewebe, vor allem im Hinblick auf die Lebenszyklen verschiedener Zelltypen.

6. Bedeutung für das Krebsproblem.

7. Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Differenzierung, Mitosebereitschaft und Empfindlichkeit gegenüber Schädigungen.

8. Erforschung der Wirkungsweise von Hormonen sowie des Arbeitsrhythmus endokriner Organe und wohl auch holokriner Drüsen.

Literatur:

C. A. BERGER, Additional evidence of repeated chromosome division without mitotic activity. Amer. Naturalist **71** (1936). — A. F. BLAKESLEE u. A. G. AVERY, Methods of inducing doubling of chromosoms in plants by treatment with Colchicine. J. Hered. **28** (1937). — A. M. BRUES u. B. M. BEULA, An analysis of mitosis in liver restoration. J. of exper. Med. **65** (1937). — K. CHODKOWSKI, Die karyoklastischen Gifte, ihr Einfluß auf den Organismus und ihre Bedeutung für die Pathologie. Protoplasma **28** (1937). — A. P. DUSTIN, A propos des applications des poissons caryoclasiques à l'étude des problèmes de pathologie expérimentale, de cancérologie et d'endocrinologie. Vortr. auf dem 5. Intern. Exp. Zellforscher-Kongreß. Zürich 1938. Arch. exper. Zellforsch. **23** (1939). — R. ERMIN, Bau und Funktion der Lymphocyten bei Insekten. Z. Zellforschg. im Druck. — A. FISCHER, Gewebezüchtung. 3. Aufl. München 1930. — I. FISCHER u. E. RIES, Das Verhalten der Pankreaszelle des Hühnchens in der Gewebekultur. Arch. exper. Zellforsch. **18** (1936). — W. FLEISCHMANN u. S. KANN, Über das Colchicin als Hilfsmittel beim Studium hormonal bedingter Wachstumsvorgänge. Biochem. Z. **296** (1938). — L. GEITLER, Über den Bau des Ruhekerns mit besonderer Berücksichtigung der Heteropteren und Dipteren. Biol. Zbl. **58** (1938). — B. GYÖFFY, Die Herstellung eines fertilen, amphidiploiden Artbastardes Hyoscyamus niger × H. albus durch Behandlung mit Kolchizinlösungen. Naturwiss. **26** (1938). — B. GYÖFFY u. G. MELCHERS, Durch Kolchizinbehandlung erzeugte polyploide Pflanzen. Naturwiss. **26** (1938). — M. HEIDENHAIN, Plasma und Zelle **1**, 1, 265ff. Jena 1907 — Formen und Kräfte in der Natur. Vortr. und Aufs. über Entw.mech. H. 32. Berlin 1923. — R. HERTWIG, Über Korrelation von Zell- und Kerngröße und ihre Bedeutung für die geschlechtliche Differenzierung und die Teilung der Zelle. Biol. Zbl. **23** (1903). — W. JAKOBJ, Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdoppelung ihres Volumens. Roux Arch. **106** (1925). — R. J. LUDFORD, The action of toxic substances upon the division of normal and malignant cells in vitro and in vivo. Arch. exper. Zellforsch. **18** (1936). — B. NEBEL u. M. RUTTLE, The cytological and genetical significance of colchicine. J. Hered. **29** (1938). — E. RIES, Grundriß der Histophysiologie. Leipzig 1938 — Wann erlischt die mitotische Vermehrungsfähigkeit der Gewebe? Z mikrosk.-anat. Forsch. **43** (1938).

Zur Kenntnis des Histamins und seiner Beziehung zur Anaphylaxie*.

Von D. ACKERMANN, Würzburg.

Im Jahre 1910 wurde von mir (1) zum erstenmal in der belebten Natur eine basische Substanz der Formel $C_5H_9N_3$ festgestellt, die sich als Imidazolyläthylamin erwies und als ***Histamin*** bezeichnet wurde. Der Körper entstand bei Einwirkung von Saprophyten auf Histidin durch Dekarboxylierung und war auf synthetischem Wege bereits von WINDAUS und VOGT (2) dargestellt worden. Bald darauf konnte ich mit KUTSCHER eine starke physiologische Wirkung der Substanz auf Blutdruck und Uterus feststellen (3), die dann später von englischer Seite (4) genauer untersucht wurde.

Das Histamin hat allmählich eine immer größere Bedeutung gewonnen und ist zur Erklärung der verschiedensten biologischen Vorgänge herangezogen worden. Es kontrahiert beinahe alle glatten Muskeln; Uterus und Darm einiger Tiere sind besonders empfindlich und kontrahieren sich bereits auf Verabreichung von Bruchteilen von γ-Mengen. Die Blutdrucksenkung bei Katzen durch kleine Dosen ist besonders charakteristisch. DALE und RICHARDS (5) kamen zu dem Schluß, daß Histamin die Kapillaren erweitert, die Arterien und Venen hingegen verengert, welch letztere Wirkung aber zurücktritt. Die Coronargefäße reagieren bei verschiedenen Tieren verschieden. Speichel-, Pankreassaft-, Bronchialschleim- und Tränensekretion werden durch Histamin angeregt. Die Anregung der Magensaftsekretion ist klinisch weitgehend benutzt worden. Besonders auffällig ist das Verhalten des Uterus bei Meerschweinchen, welche nach intravenöser Verabreichung von 50 γ Histamin die typischen Symptome des anaphylaktischen Shocks zeigen und nach 3—4 Minuten an Bronchospasmus zugrunde gehen. Hierauf soll später noch eingegangen werden.

Auf der Haut erhält man bei Aufbringung eines Tropfens von Histamin in einer Konzentration von 1:3000 und durch Stechen die sog. 3fache Reaktion, bestehend in lokaler Rötung, scharlachartigem, sich ausbreitendem Hof und Quaddelbildung.

Ultraviolettbestrahlung führt Histidin in Histamin über (6).

Ein großer Teil der Untersuchungen über die physiologische Bedeutung des Histamins setzt nun das Vorkommen der Substanz im Tierkörper voraus, und so war es von großer Bedeutung, als 1926 von BEST, DALE, DUDLEY und TORPE (7) das Vorkommen von Histamin in lebendfrischem Gewebe (Leber und Lunge) erwiesen wurde. Sie isolierten es als Pikrat, das sie durch Schmelzpunkt, Schwerlöslichkeit, Diazoreaktion und Feststellung des Pikrinsäuregehaltes identifizierten. Da diese Versuche lange Zeit allein standen und eine vollständige Elementaranalyse vermissen ließen, entstanden im Laufe der Zeit gewisse Zweifel (8), so daß wir uns schließlich zu einer Nachprüfung entschlossen die zu voller Bestätigung führte, da es uns (9) gelang, das Histamin aus den gleichen Organen als Chloraurat Dipikrat, und Flavianat in solchen Mengen zu isolieren, daß die Identifizierung durch Elementaranalyse ohne Schwierigkeit durchführbar war.

Wir haben nun gleichzeitig neben dem Histamin auch freies ***Histidin*** als regelmäßigen Bestandteil dieser Gewebe analytisch feststellen können, und danach kann man annehmen, daß auch im Tierkörper, wie bei der Fäulnis, das Histamin aus Histidin durch Dekarboxylierung entsteht. Es war dies schon durch Versuche von EDLBACHERS Mitarbeitern BLOCH und PINÖSCH (10) erwiesen, die eine Vermehrung des Histamingehaltes in der Lunge nach Verabreichung von Histidin feststellen konnten.

Es ist nun auch gelungen, das hier zugrunde liegende Ferment, die sog. Histidindecarboxylase zu reinigen (11). Diese würde neben der Histidase EDLBACHERS (12), die das Histidinmolekül auf anderem Wege angreift, gleichfalls den Abbau des Histidins im Tierkörper durchführen.

Vor längerer Zeit ist nun von BEST (13) im tierischen Organismus das Vorkommen eines Fermentes beschrieben worden, das nun seinerseits auch das Histamin

* Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Würzburg. Eingegangen: 23. Juni 1939.

abzubauen imstande ist und als Histaminase bezeichnet wird.

Dieser letztere Befund machte es von vornherein unwahrscheinlich, daß Histamin im Harn auftritt, denn man muß annehmen, daß es schon vorher durch Histaminase zerstört wird, um so mehr, als dieses Ferment auch in der Niere vorkommt. Man hat daher auch nie nennenswerte Mengen Histamin im Harn feststellen können, außer einmal bei Hunden nach Parathyreoidektomie (14). Trotzdem haben wir erneut versucht, Histamin präparativ aus Harn zu gewinnen (15) und im ganzen 1000 l normalem menschlichen Harn verarbeitet. Wir fällten zum Teil mit ammoniakalischem Zinkhydroxyd, zum Teil verwandten wir LOYDS Reagens als Adsorbens, konnten aber Histamin nicht präparativ fassen, sondern nur mit Hilfe des EDLBACHERschen Testes am Meerschweinchendarm im Höchstfalle 11,7 γ im Liter feststellen.

In der weit überwiegenden Zahl der Fälle wird bei biologischen Untersuchungen der Nachweis und auch die quantitative Bestimmung des Histamins mit einem biologischen Testverfahren durchgeführt, indem man z. B. die Blutdrucksenkung bei der ätherisierten Katze oder die Verkürzung des Darmes bzw. Uterus beim Meerschweinchen zugrunde legt. Diese Testverfahren haben den Nachteil, daß sie unspezifisch sind, d. h. daß gleiche oder ähnliche Effekte auch von anderen Substanzen, die gleichfalls in den Geweben vorkommen, gegeben werden, wie z. B. von Acetylcholin und Cholin. Es war deshalb ein wesentlicher Fortschritt, als vor kurzem von EDLBACHER und seinen Mitarbeitern (16) dieses Testverfahren so vervollkommnet wurde, daß es als spezifisch für Histamin gelten kann. Sie machten nämlich die Beobachtung, daß es gelingt, die kontrahierende Wirkung des Histamins auf den Meerschweinchendünndarm zu verhindern, wenn man dem Tyrodebad von 50 ccm einige Minuten vorher 1 ccm einer $^1/_2$ molaren Lösung neutralisiertes Arginin zugibt. Histidin und Cystein hatten denselben Effekt, während Lysin und die übrigen Aminosäuren wirkungslos waren.

Im Einverständnis mit EDLBACHER haben wir diese Versuche weiter ausgedehnt und zuerst eine Reihe von Guanidinderivaten in gleicher Richtung geprüft. Dabei stellte sich heraus, daß das Arginin auch im Verbande des Eiweißmoleküls eine hemmende Wirkung entfaltet. Es ergab sich nämlich eine solche mit dem an Arginin reichen (über 80%) Clupein sowie auch Sturin, während sie bei Glutin, Ovalbumin und Pseudomucin fehlte. Ferner zeigte sich, daß Guanidinderivate nur dann hemmen, wenn, wie beim Arginin, der die Seitenkette tragende Stickstoff noch ein substituierbares Wasserstoffatom enthält. So wirkten hemmend Arcain, Agmatin, Synthalin, γ-Guanidobuttersäure, Canavanin und Desaminocanavanin, während Kreatin, Kreatinin, asym. Dimethylguanidin versagten.

Die hemmende Wirkung kommt außerdem nicht zustande, wenn trotz des Vorhandenseins des erwähnten substituierbaren Wasserstoffatoms sich in dessen Nähe Sauerstoff befindet, wie es beim Glykocyamin, Glykocyamidin und der Guanidopropionsäure (Alakreatin) der Fall ist, oder wenn die Seitenkette einen besonders sauren Charakter erhält, was im Falle der Argininsäure, des Oktopins, Taurocyamins und Asterubins zutrifft, die also nicht hemmen.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Imidazolderivaten, die auch nur hemmen, wenn, wie beim Histidin und Carnosin, der Imidowasserstoff des Ringes nicht substituiert ist, während 1(3)-Methylhistidin und Anserin, die statt dessen eine Methylgruppe tragen, versagen. Eine ähnliche Rolle scheint der Wasserstoff der Sulfhydralgruppe zu spielen, so daß Cystein, wie schon EDLBACHER und Mitarbeiter angeben, deutlich hemmt, während Methionin wirkungslos ist.

Es wurde nun versucht, diese Beobachtungen unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt zu bringen.

Was zuerst die Wirkung des ungehemmten Histamins und seiner Derivate angeht, so scheint dafür die Voraussetzung zu sein, daß das Imidowasserstoffatom des Kerns nicht substituiert ist, wenn 1-Aminoäthylimidazol ist völlig wirkungslos, während das an der Seitenkette methylierte Methylhistamin, ferner Imidazolbutylamin, 4(5)-Methyl-5(4)-Aminoäthylimidazol, 4(5)-Methyl-5(4)-Aminomethylimidazol, 2-Methylhistamin sowie Imidazol selbst eine, wenn auch nicht immer starke, so doch sicher nachweisbare histaminartige Wirkung entfalten. Es versagt diese trotz Freiseins des Imidowasserstoffs im Ring bei Histidin und Imidazoläthylalkohol, was auf hindernde Wirkung von Sauerstoff in der Seitenkette bezogen werden kann.

Den zu erklärenden Hemmungsmechanismus kann man sich nun aus einem Überangebot von Iminogruppen der hemmenden Guanidinderivate und des Histidins, sowie der Sulfhydrylgruppen des Cysteins verständlich machen, die das Histamin verhindern, sich mit seiner Imidogruppe zu verankern, um seine so starke pharmakologische Wirksamkeit zu entfalten. Warum diese Verdrängung nicht entfernt im äquimolarem Verhältnis verläuft, sondern nur bei erheblichem Überangebot des hemmenden Körpers, bleibt dabei unerklärt.

Erwähnt sei noch, daß es uns auch gelang, die Blutdrucksenkung durch Histamin beim Hunde durch vorherige intravenöse Gaben von Argininmonochlorid (etwa 0,6 g pro Kilogramm Tier), die allerdings schon selbst eine leichte Blutdrucksenkung bewirkten, zu verhindern, während dies mit Histidin nicht möglich war.

Da sich Arginin und Histidin sicher vorgebildet in den Geweben finden, wäre es möglich, daß durch deren Wirkung die des ja gleichfalls vorhandenen Histamins hintangehalten wird.

Die Hemmung erstreckt sich nicht auf Acetylcholin, wie wir in Bestätigung von ROTHLIN feststellen konnten.

Substanzen, die selbst schon auf den Darm wirken, wie Imidazol, Guanidin u. a., haben wir als Hemmungskörper nicht herangezogen.

Das Fehlen der hemmenden Wirkung beim Citrullin, Sarkosin und Methylharnstoff beziehen wir wieder auf den der Imidogruppe benachbarten Sauerstoff, ebenso wie sich umgekehrt eine Hemmung im Falle des Spermins und Spermidins beobachten läßt, 2 Basen, die bei Vorhandensein zweier bzw. einer Imidogruppe überhaupt keinen Sauerstoff haben.

Wir haben nun dieses neue EDLBACHER*sche Nachweisverfahren zur weiteren Klärung der Vorgänge beim anaphylaktischen Shock verwandt.* Man neigt sich neuerdings immer mehr der Anschauung zu, daß die Auswirkung des anaphylaktischen Shocks in einem plötzlichen Freiwerden von Histamin aus den Geweben besteht, an deren Gehalt an Histamin nicht mehr gezweifelt werden kann (9). Auf die Entstehung und Begründung dieser Auffassung (17) sowie die Gründe, die man dagegen anführte, kann hier nicht eingegangen werden. Eine völlige Einigung besteht aber noch nicht, denn vor kurzem (18) wurde noch behauptet, daß sich die anaphylaktische Reaktion wesentlich von der Histaminwirkung unterscheidet. Wir haben nun eine Reihe von Versuchen angestellt, die die Auf-

fassung einer Histaminwirkung im Verlaufe des anaphylaktischen Shocks wesentlich zu unterstützen vermögen. Schon seit längerem hat man sich davon überzeugt, daß es gelingt (19), den Darm eines mit Serum sensibilisierten Meerschweinchens im körperwarmen Tyrodebad durch Zusatz einer kleinen Menge des gleichen Serums einmal zur Kontraktion zu bringen, und dadurch ist der Mechanismus der anaphylaktischen Reaktion dem experimentellen Studium wesentlich zugänglicher geworden (Methode von SCHULTZ-DALE).

Bei Anwendung des EDLBACHERschen Testes mit Arginin, Histidin und auch Spermin kamen wir zu folgenden Feststellungen:

1. Der Darm eines anaphylaktischen Meerschweinchens kann durch das zur Sensibilisierung verwandte Serum nicht zur Kontraktion gebracht werden, wenn dem Tyrodebade vorher Arginin beigemengt war. Ebenso wirken Histidin und Spermin.

2. Die Unterdrückung der Histaminwirkung beim Meerschweinchendarm, gleichgültig, ob der sensibilisiert oder nichtsensibilisiert ist, gelingt nicht nur, wenn, wie beschrieben, Arginin, Histidin usw. dem Tyrodebade einige Minuten vor dem Histaminzusatz zugegeben werden, sondern auch bei *gleichzeitiger* Verabreichung von Arginin und Histamin.

3. Dementsprechend gelingt es auch, die Shockkontraktion durch Serum zu verhindern, wenn dem Serum die entsprechende Argininmenge beigemengt ist und beides gleichzeitig verabreicht wird.

4. Es gelingt sogar, die bereits in Gang gebrachte Histaminkontraktion, ehe sie noch vollständig ist, aufzuheben, wenn rechtzeitig nach dem Histamin Arginin gegeben wird.

5. Diese Aufhebung der Kontraktion auf halbem Wege gelingt auch, wenn man, statt wie im Versuch (1) das Arginin dem anaphylaktischen Darm vor Auslösung des Serumshocks zuzugeben, so vorgeht, daß man bei einem anaphylaktischen Darmstück durch das entsprechende Serum erst die Kontraktion beginnen läßt und, noch bevor sie ihre volle Höhe erreichen konnte, Arginin hinzugibt. Man erhält dann immer eine deutlich kürzere Zacke. Wir halten dies für einen besonders überzeugenden Beweis der Beteiligung des Histamins am anaphylaktischen Shock.

Nach Ablauf der Versuche wurde mit körperwarmer Tyrodelösung mehrfach gewaschen, und es stellte sich heraus, daß die Serumkontraktion nicht zum zweitenmal ausgelöst werden konnte, Histamin aber wieder deutlich wirksam war. Da die Shockkontraktion in derselben spezifischen Weise wie die Histaminwirkung unterdrückt wird und es auch gelingt, beide auf halbem Wege aufzuhalten, muß es sich in der Tat beim anaphylaktischen Shock um eine Beteiligung des Histamins handeln. Die Antigen-Antikörper-Reaktion läuft unbehindert durch Arginin ab und nur das als Folge dieser Reaktion freigewordene Histamin kann seine Wirkung nicht entfalten.

Wir können danach entsprechend der Anschauung von DALE den Vorgang am anaphylaktischen Darm in 2 Phasen aufteilen:

I. Phase: Antigen-Antikörper-Reaktion, führt zur Ausschüttung des Histamins (Ausschüttungsphase).

II. Phase: Pharmakologische Wirkung des in der ersten Phase ausgeschütteten Histamins (Wirkungsphase), spezifisch zu unterdrücken durch Arginin.

Somit schließt die anaphylaktische Reaktion die Histaminreaktion ein, aber nicht umgekehrt.

Es sind nun auch von anderer Seite zur Unterdrückung der Histaminkontraktion bzw. der Shockwirkung andere Mittel, wie Urethan (20), Chloralose (21), Thymoxyäthyldiäthylamin (22), Nikotintartrat (18) und andere, angewandt worden, doch ist deren Wirkung, wie wir zum Teil noch besonders feststellten, nicht auf Histamin beschränkt und daher nicht spezifisch.

Versuche, die anaphylaktische und die Histaminwirkung am ganzen Tier zu unterdrücken, sind im Gange; auch soll versucht werden, andere Desensibilisierungen, die vielleicht therapeutischen Wert haben, in ähnlicher Weise durchzuführen — gelang es uns doch wenigstens, schon die Blutdruckwirkung des Histamins am ganzen Tier durch Arginin zu verhindern.

Literatur.

1. D. ACKERMANN, Hoppe-Seylers Z. **65**, 504 (1910); vgl. auch D. ACKERMANN, Zur Geschichte des Histamins. Z. Biol. **91**, 73 (1930). — 2. A. WINDAUS u. W. VOGT, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3691 (1907). — 3. D. ACKERMANN u. FR. KUTSCHER, Z. Biol. **54**, 387 (1910) (17. Mai). — 4. H. H. DALE u. P. P. LAIDLAW, J. of Physiol. **41**, 318 (1910) (31. Dez.). — 5. H. H. DALE u. A. N. RICHARDS, J. Physiol. et Path. gén. **52**, 110 (1938). — 6. F. ELLINGER, Arch. f. exper. Path. **136**, 129 (1928). — P. HOLTZ, Arch. f. exper. Path. **175**, 97 (1934). — 7. C. H. BEST, H. H. DALE, H. W. DUDLEY u. W. V. TORPE, J. of Physiol. **62**, 397 (1926/27). — 8. H. BURCHARD, Klin. Wschr. **1934**, 1073. — R. AMMON u. W. DIRSCHERL, Fermente, Hormone, Vitamine. Leipzig: Georg Thieme 1938. — 9. D. ACKERMANN u. M. MOHR, Hoppe-Seylers Z. **255**, 75 (1938). — D. ACKERMANN u. H. G. FUCHS, Hoppe-Seylers Z. **257**, 153 (1939). — 10. W. BLOCH u. H. PINÖSCH, Hoppe-Seylers Z. **239**, 236 (1936). — 11. E. WERLE, Biochem. Z. **288**, 292 (1936), — E. WERLE u. H. HERMANN, Biochem. Z. **291**, 105 (1937). — E. WERLE u. K. KRAUTZUN, Biochem. Z. **296**, 315 (1937). — P. HOLTZ u. R. HEISE, Arch. f. exper. Path. **186**, 377 (1937). — P. HOLTZ, R. HEISE u. W. SPREYER, Arch. f. exper. Path. **188**, 580 (1938). — P. HOLTZ, Klin. Wschr. **1937**, 1561. — 12. S. EDLBACHER, Hoppe-Seylers Z. **157**, 106 (1926); **191**, 225 (1930); **195**, 267 (1931); **224**, 261 (1934). — 13. C. H. BEST, J. of Physiol. **67**, 256 (1929). — C. H. BEST u. E. W. MCHENRY, J. of Physiol. **70**, 349 (1930). — E. W. MCHENRY u. G. GAVIN, Biochemic. J. **26**, 1365 (1932); **29**, 622 (1935). — S. EDLBACHER u. A. ZELLER, Helvet. chim. Acta **20**, 717 (1937). — E. A. ZELLER, Helvet. chim. Acta **21**, 880 (1938) — Naturwiss. **26**, 282, 578 (1938). — 14. W. F. KOCH, J. of biol. Chem. **15**, 43 (1913). — 15. D. ACKERMANN u. H. G. FUCHS, Hoppe-Seylers Z. **259**, 32 (1939). — 16. S. EDLBACHER, P. JUCKER u. H. BAUR, Hoppe-Seylers Z. **247**, 63 (1937). — 17. H. H. DALE and P. P. LAIDLAW, J. of Physiol. **41**, 313 (1910). — G. BARGER and H. H. DALE, J. of Physiol. **41**, 449 (1910). — BIDL u. KRAUS, Dtsch. med. Wschr. **1911**, 1300. — H. H. DALE, Lancet **216**, 1285 (1929). — R. DÖRR, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **13**, 650. Berlin: Julius Springer 1929. — W. FELDBERG u. E. SCHILF, Histamin. Berlin: Julius Springer 1930. — R. BARTOSCH, W. FELDBERG u. E. NAGEL, Pflügers Arch. **230**, 129, 674 (1932). — I. H. GADDUM, Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig: Georg Thieme 1936. — 18. K. NAKAMURA u. Y. TAKAHASCHI, Jap. J. of exper. Med. **16**, 161 (1938). — 19. W. H. SCHULTZ, J. of Pharmacol. **2**, 221 (1910). — H. H. DALE, J. of Pharmacol. **4**, 167 (1913). — MASSINI, Z. Immun.forsch. **25**, 179 (1916). — 20. L. FARMER, J. of Immun. **33**, 9 (1937). — 21. A. ELKELES, Z. Immun.forsch. **54**, 471 (1927). — 22. A. M. STAUB et D. BOVET, C. r. Soc. Biol. Paris, Fiales Associés **125**, 818 (1937).

Kurze Originalmitteilungen.

Für die kurzen Originalmitteilungen ist ausschließlich der Verfasser verantwortlich.

Absorption langsamer Neutronen in Uran.

Nachdem von verschiedenen Seiten nachgewiesen worden war, daß bei der von HAHN und STRASSMANN am Uran entdeckten Kernspaltung ein oder mehrere Neutronen „absplittern" bzw. „abdampfen" können, wurde bald die Frage aufgeworfen, ob man diesen Umstand zur Auslösung fortlaufender Kernreaktionen und damit schließlich zur Gewinnung der Kernenergien ausnützen könne. Die Sachlage ist kürzlich von FLÜGGE[1] auf Grund des bisher vorliegenden Zahlenmaterials ausführlicher erörtert worden. Es kommt dabei neben der Zahl der Neutronen, die bei einer Kernspaltung freiwerden, wesentlich darauf an, ob die in den Urankern eingedrungenen Neutronen überwiegend eine Kernspaltung und damit weitere Neutronenbildung auslösen oder ob die Bildung eines radioaktiven Uran-Isotops und damit der Verlust des Neutrons bevorzugt eintritt. — Der Gesamtwirkungsquerschnitt $\sigma = \sigma_{sp} + \sigma_e + \sigma_s$ (Spaltung + Einfang + Streuung) wurde von WHITAKER und Mitarbeitern[2] an metallischem Uran mit thermischen (in Cd absorbierbaren) Neutronen gemessen. Sie erhielten den Wert $\sigma = 23{,}1 \pm 0{,}5$ (Einheit 10^{-24} cm^2). Nach den Messungen verschiedener anderer Forscher kann in diesem Energiebereich anscheinend schon mit einiger Genauigkeit $\sigma_{sp} = 2$—3 und $\sigma_e = 1{,}3$ gesetzt werden[3]. Hiernach ergibt sich also für die Streuung langsamer Neutronen, wenn man die „wahre Absorption" $\sigma_a = \sigma_{sp} + \sigma_e = 4$ vom Gesamtquerschnitt abzieht, $\sigma_s = 19$. WHITAKER und Mitarbeiter versuchten nun weiterhin durch Veränderung ihrer Geometrie Absorption und Streuung zu trennen. Ihr Befund, daß der Gesamtwirkungsquerschnitt ungefähr zu gleichen Teilen in Absorption und Streuung aufzuteilen sei, steht in Widerspruch mit obigen Angaben — es sei denn, daß noch irgendein weiterer unbekannter Absorptionsprozeß von Neutronen in Uran stattfindet — und gab uns den Anlaß zur Wiederholung der Absorptionsmessungen.

Die Neutronenquelle (250 mg RaBe) befand sich in einem zylindrischen Paraffinblock, der Indikator (Rhodiumblech von 6 cm^2 Fläche) in 10 cm Abstand frei über der Paraffinoberfläche. Durch Cadmiumbleche wurde der Neutronenstrahl ausgeblendet und die aus dem Zimmer gestreuten Neutronen weggenommen. Die aus dem Paraffin kommenden Neutronen wurden mit Rhodium vorgefiltert und die Wirkung der thermischen Neutronen in üblicher Weise mit und ohne Cadmiumfilter ermittelt. Der Absorber befand sich in der Mitte zwischen Paraffin und Rhodiumblech. Die Korrektionen, die anzubringen waren, weil die Neutronen den Absorber teilweise schief durchsetzten[4], und zu einem Bruchteil in den Indikator hineingestreut wurden, wirkten in entgegengesetztem Sinn und lagen innerhalb 3 %. Durch solche Messungen wird der Gesamtwirkungsquerschnitt $\sigma = \sigma_{sp} + \sigma_e + \sigma_s$ bestimmt, da die bei der Kernspaltung freiwerdenden schnellen Neutronen nicht mitgezählt werden.

Wir fanden mit thermischen Neutronen für metallisches Uran, das uns in einer Schicht von 3,3 g/cm^2 zur Verfügung stand, $\sigma_U = 22 \pm 3$, für Uranoxyd U_3O_8 $\sigma_{U_3O_8} = 76 \pm 6$ und für Bleioxyd PbO_2, das wir für die folgenden Vergleichsmessungen brauchen, den Wert $\sigma_{PbO_2} = 17 + 1$. Berechnet man σ für die beiden Verbindungen additiv aus den bekannten Werten $\sigma_U = 23$, $\sigma_O = 4{,}0$[5, 6] und $\sigma_{Pb} = 11{,}7$[5], so ergeben sich die höheren Werte 102 und 20. Dies kann durch den kürzlich von anderer Seite gemachten Befund[1] erklärt werden, daß sich der Wirkungsquerschnitt eines Moleküls keineswegs additiv aus den Wirkungsquerschnitten der einzelnen Kerne zusammenzusetzen braucht.

Wir machten weitere Versuche, um den Anteil der Streuung bei $\sigma_{U_3O_8}$ zu bestimmen. Das Rhodiumblech wurde allseitig mit gleichdicken Schichten aus PbO_2 und U_3O_8 umgeben. Die so gemessene Aktivität rührt erstens von Neutronen her, die den Indikator treffen, ohne Absorption oder Streuung erlitten zu haben, und zweitens von solchen, die aus allen Teilen der Substanz in den Indikator hineingestreut werden. Wenn wir unsere σ-Werte für U_3O_8 und PbO_2 einsetzen, für PbO_2 die berechtigte Annahme $\sigma_s = \sigma$ machen[2] und in U_3O_8 die Absorption der gestreuten Neutronen vernachlässigen, ergibt sich aus unseren Messungen für U_3O_8 $\sigma_s = 66 \pm 10$. Aus unserer Geometrie schätzen wir, daß dieser Wert wegen der Absorption der gestreuten Neutronen etwa 5 % zu niedrig sein dürfte, und erhalten auf diese Weise $\sigma_a = 2 \pm 4$. Eine größere Genauigkeit läßt sich bei der verwandten Meßmethode schwer erzielen, unsere Messungen sind aber wohl kaum mit dem von WHITAKER und Mitarbeitern angegebenen Wert $\sigma_a = 11 \pm 3$ vereinbar. Vorläufig stand uns noch nicht die genügende Menge metallisches Uran zur Verfügung, um damit dieselben Versuche wie mit Uranoxyd zu machen; wir kommen aber aus einer Meßreihe, bei der das Uranmetall dicht vor dem Rhodiumblech stand und annähernd 30 % der gestreuten Strahlung zur Zählung gelangten, zu der gleichen niedrigen Abschätzung von σ_a. Wir möchten deshalb schließen, daß die gesamte wahre Absorption thermischer Neutronen in Uran durch $\sigma_e = 1{,}3$ und $\sigma_{sp} = 2$—3 gegeben ist.

Für die durch 2,5 cm Paraffin gelaufenen und mit Cadmium + Rhodium gefilterten RaBe-Neutronen ergeben sich aus unseren Versuchen folgende Gesamtwirkungsquerschnitte: $\sigma_U = 6 \pm 2$, $\sigma_{U_3O_8} = 16 \pm 3$ und $\sigma_{PbO_2} = 5 \pm 1$.

Berlin-Dahlem, Kaiser Wilhelm-Institut für Chemie, den 12. Juli 1939. H. REDDEMANN. H. BOMKE.

Zur Spezifität des Vitamins K.

Vor kurzem haben R. W. MCKEE, S. B. BINKLEY, D. W. MACCORQUODALE, S. A. THAYER und E. A. DOISY[3] gezeigt, daß das aus Alfalfa gewonnene Vitamin K_1, von H. DAM α-Phyllochinon genannt, und das aus verfaultem Sardinenmehl isolierte, kristallisierte „Vitamin" K_2 chinoide Struktur haben. H. J. ALMQUIST und A. A. KLOSE[4] teilten dann die interessante Beobachtung mit, daß synthetisches Phthiocol (2-Methyl-3-oxy-naphthochinon-1.4) vitamin-K-wirksam ist. Diese Substanz hat beim Verfüttern von 10 mg pro Kilogramm Vitamin K-freies Futter bei jungen Hühnern die durchschnittliche Blutgerinnungszeit auf 1,8 Minuten gehalten. Die amerikanischen Autoren halten es für wahrscheinlich, daß das Phthiocol das einfachste Glied einer homologen Reihe von Substanzen mit Vitamin K-Wirksamkeit darstellt.

Diese Mitteilung gibt Veranlassung, über eigene, in gleicher Richtung unternommene Versuche zu berichten, die zu dem überraschenden Ergebnis geführt haben, daß die Vitamin K-Wirksamkeit noch unspezifischer ist, als von ALMQUIST und KLOSE angenommen wird. Bei der Prüfung einer großen Zahl von Chinonabkömmlingen, die im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung des Echinochroms[5] von uns dargestellt worden sind, hat sich gezeigt, daß selbst Derivate des p-Benzochinons und so einfache Verbindungen wie das Naphthochinon-1,4 vitamin-K-wirksam sind. Die Prüfung der Vitamin K-Wirksamkeit wurde im therapeutischen Versuch an vitamin-K-frei ernährten

---

[1] S. FLÜGGE, Naturwiss. **27**, 402 (1939).

[2] M. D. WHITAKER, C. A. BARTON, W. C. BRIGHT, E. J. MURPHY, Phys. Rev. **55**, 793 (1939).

[3] H. v. HALBAN, L. KOWARSKI, P. SAVITCH, C. r. Acad. Sci. Paris **208**, 1396 (1939) — H. L. ANDERSON, E. FERMI, Physic. Rev. **55**, 107 (1939); dort auch weitere Literatur.

[4] O. R. FRISCH, Math. Phys. Mitt. d. Kgl. Dän. Akad. **14**, 12 (1937).

[5] M. GOLDHABER u. G. H. BRIGGS, Proc. roy. Soc. **162**, 127 (1937) — J. R. DUNNING, G. B. PEGRAM, G. A. FINK, D. P. MITCHELL, Physic. Rev. **48**, 265 (1935); die DUNNINGschen Werte wurden mit dem im Text angegebenen Faktor 1,25 auf Geometrie korrigiert.

[6] N. D. WHITAKER u. H. G. BEYER, Physic. Rev. **55**, 1124 (1939).

[1] Siehe Fußnote 6 auf nebenstehender Spalte.

[2] Vgl. z. B. die Übereinstimmung von σ u. σ_s bei GOLDHABER u. BRIGGS, Anm. 5.

[3] J. Amer. chem. Soc. **61**, 1295 (1939).

[4] J. Amer. chem. Soc. **61**, 1611 (1939).

[5] M. HARTMANN, O. SCHARTAU, R. KUHN u. K. WALLENFELS, Naturwiss. **27**, 433 (1939) — R. KUHN u. K. WALLENFELS, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1407 (1939).

Küken nach der Versuchsanordnung von S. A. THAYER, D. W. MACCORQUODALE, R. W. MCKEE und E. A. DOISY[1] durchgeführt. Bei einer Gerinnungszeit des Blutes von über 30 Minuten und beim Vorliegen klinischer Mangelerscheinungen wurden die Tiere an 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit den Präparaten per os behandelt. Ausreichende Vitamin K-Wirksamkeit lag vor, wenn die Gerinnungszeit am 4. Tage nach Beginn der Behandlung unter 11 Minuten gesenkt wurde.

α-Naphthochinon war unter diesen Bedingungen bei 3 behandelten Tieren wirksam in Tagesdosen von 10 mg, 1 mg war nicht ausreichend, 0,1 und 0,01 mg waren unwirksam. Die Vitamin-K-Wirksamkeit von α-Naphthochinon wird durch die des 2,3-Dimethyl-naphthochinons-1.4 noch übertroffen. Von dieser Substanz wurde als ausreichend wirksame Dosis in der erwähnten Versuchsanordnung etwa 500 γ ermittelt. 2-Oxy-naphthochinon-1.4 (LAWSON) war mit 10 mg, 2-Methyl-naphthochinon-1.4 mit 5 mg, 2-Oxy-3-dimethylallyl-naphthochinon-1.4 (LAPACHOL) mit 5 mg wirksam. In diesen Fällen sind kleinere Dosen noch nicht geprüft. JUGLON (5-Oxy-naphthochinon-1.4) zeigte bei 10 mg als Tagesdosis nur geringe Wirksamkeit, Echinochrom A (3,5,6,7,8-Pentaoxy-2-äthyl-naphthochinon-1.4), von dem ebenfalls 10 mg gegeben wurden, war ganz unwirksam. Das 2-Äthyl-naphthochinon-1.4, das dem Echinochrom zugrunde liegt, stimmt im Absorptionsspektrum mit Vitamin K_1 außerordentlich nahe überein: Die Hauptmaxima liegen in Alkohol bei 330 und 250 mμ, während für das Vitamin[1] 328 und 248 mμ bei gleichartigem Verlauf der Kurven angegeben werden. Formell läßt sich vom 2-Äthyl-naphthochinon ($C_{12}H_{10}O_2$) durch Eintritt von 5 Hydroxylen das Echinochrom ($C_{12}H_{10}O_7$) und durch Angliederung eines Phytylrestes ($C_{20}H_{38}$) das Vitamin K_1 ($C_{32}H_{48}O_2$) ableiten.

Das durch Oxydation von Vitamin E (α-Tocopherol) gewonnene α-Tocopheryl-chinon[2], das keine E-Wirkung mehr besitzt, haben wir auf K-Wirkung geprüft und bei 10 mg je Tag per os (kleinere Dosen noch nicht versucht) wirksam befunden. Hier liegt die bemerkenswerte experimentelle Überführung eines Antisterilitätsfaktors in eine antihämorrhagisch wirksame Verbindung vor. Gleichzeitig erkennt man, daß der Einfluß auf die Blutgerinnung sich nicht auf Naphthochinone beschränkt, sondern schon in der Reihe des Benzochinons festzustellen ist.

Heidelberg, Kaiser Wilhelm-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Physiologie, den 14. Juli 1939.
R. KUHN. K. WALLENFELS. F. WEYGAND.

Darmstadt, Forschungslaboratorien E. Merck, Chemische Fabrik TH. MOLL. L. HEPDING.

[1] J. of biol. Chem. **123**, CXX (1938).

[1] H. DAM, A. GEIGER, J. GLAVIND, P. KARRER, W. KARRER, E. ROTHSCHILD u. H. SALOMON, Helvet. chim. Acta **22**, 310 (1939).

[2] W. JOHN, E. DIETZEL u. W. EMTE, Hoppe-Seylers Z. **258**, 173 (1939).

Besprechungen.

BRUHNS, W., **Petrographie** (Gesteinskunde). 2. Aufl. Neubearbeitet von P. RAMDOHR. (Sammlung Göschen, Bd. 173.) Berlin: Walter de Gruyter & Co. 1939. 117 S. und 10 Abbild. 10 cm × 15 cm. Preis geb. RM. 1.62.

In der vorliegenden Neubearbeitung ist das frühere Bändchen der Sammlung nicht wiederzuerkennen. Der erste allgemeine Teil gibt zunächst einen kurzen Überblick über Methoden der Gesteinsforschung. Wohl wird hier der Fachmann Hinweise auf Röntgenforschung, Spektrographie, optische Gesteinsnalysen usw. vermissen. Diese Dinge sind bewußt beiseite gelassen, da das Bändchen in erster Linie für einen breiten Leserkreis bestimmt ist. Einer treffenden Beschreibung der wichtigsten gesteinsbildenden Mineralien folgen kurze Darstellungen über die Art des Auftretens der Gesteine in der Natur, über ihre Entstehungsweise, über ihre Umbildung und Verwitterung. Die klare und einfache Sprache stellt auch die schwierigsten Probleme so dar, daß sie fast ohne irgendeine naturwissenschaftliche Vorbildung zu verstehen sind. Dabei geht der Verf. niemals von der strengen Wissenschaftlichkeit ab. Der erste Teil schließt mit einer Einteilung der Gesteine und einer geologischen Zeittafel.

Die besondere Stärke des Bänchens liegt in den ersten Abschnitten des zweiten Teiles über die Eruptivgesteine. In einer bewunderungswürdigen Klarheit werden diese auf geringstem Raume gekennzeichnet. Jedem Gestein werden treffende, meist aus den großen Lehrbüchern zusammengestellte chemische Analysen beigegeben. Schließlich finden sich Angaben über Vorkommen, Verwitterung, Umbildung, Ganggefolgschaft usw. der einzelnen Gesteine. Dadurch, daß das Tiefengestein und darauf folgend die zugehörigen Ergußgesteine im Zusammenhang besprochen werden, wird die strenge Gliederung des Bändchens und die Einheitlichkeit mustergültig. Die Ausführungen über die Sedimentgesteine erreichen wohl nicht die Geschlossenheit der der kristallinen Gesteine, was aber teilweise seinen Grund in der Vielfaltigkeit und Uneinheitlichkeit der letzteren findet. Ihre Einteilung ist ja auch heute noch umstritten, und so kann auch dieses Bändchen nicht eine letzte Lösung sein. Das gilt besonders auch von den kristallinen Schiefern, von denen die wichtigsten Gesteine, wie Gneise, Eklogite, Granulite, Glimmer-, Chlorit, Talkschiefer sowie Phyllite und Quarzite als Beispiele beschrieben werden. Wie gesagt, will das Buch nicht eine Konkurrenz für die größeren Lehrbücher sein. Es wendet sich an alle, die sich irgendwie mit Gesteinen befassen. Dem Geographen, Geologen dem Bodenkundler, Ingenieur usw., gibt es als billigstes Lehrbuch in den meisten Fällen ausreichenden Aufschluß. Dem Studierenden kann es ein wichtiges Lernbuch sein. Es ist kein Nachschlagewerk oder Gesteinbestimmungsbuch und ist daher auch nur mit der notwendigsten Bildausstattung versehen.

ERNST HABETHA, Greifswald.

Alpenblumen. 36 Farbtafeln nach der Natur von PAUL A. ROBERT. Wissenschaftliche Einführung und Tafelverzeichnis mit Erläuterungen von CARL SCHROETER. Geleitwort von MARIA WASER. (Irisbücher der Natur und Kunst, hrsg. von HANS ZBINDEN.) Leipzig: Iris-Druck Curt Weller & Co. 1938. 19 S. 19 cm × 27 cm. Preis kart. RM 6.80.

Wegen ihrer vorzüglichen Ausführung, wie man sie in wissenschaftlichen Werken heute leider immer seltener antrifft, bei erstaunlich niedrigem Preis verdienen diese Tafeln das volle Interesse auch des Wissenschaftlers. Wie in den früheren Iris-Drucken „Kunstgebilde des Meeres" (Muscheln) und „Verzauberte Tiefen" (Meerestiere) haben sie den Maler PAUL A. ROBERT zum Urheber, der — bereits als Mitarbeiter seines Vaters, des Vogelmalers LEO PAUL ROBERT rühmlichst bekannt — sich in dem vorliegenden Heft erstmalig der Botanikmalerei zuwendet. Da sie in erster Linie den naturbegeisterten Laien ansprechen sollen, welchen Zweck sie ohne Zweifel voll erreichen, mag die Frage, ob die gewählte Form des Vegetationsbildes an Stelle des sonst bevorzugten Bildes der freigestellten Pflanze auch für wissenschaftliche Zwecke wünschenswert sei, hier unerörtert bleiben. Um so eindringlicher sei dafür auf die täuschend ähnliche Wiedergabe der Originalaquarelle hingewiesen, die wie in den früheren Heften im Offsetverfahren ausgeführt

ist. Da dieses Verfahren, das im letzten Jahrzehnt zu größter Vollendung entwickelt worden ist, eine fast erschreckend getreue Vervielfältigung von Aquarellen und Farbphotos gestattet, so könnte von ihm sehr wohl eine neue Epoche in der naturwissenschaftlichen Illustration ihren Anfang nehmen, die dem nun schon bald ein Jahrhundert währenden unaufhörlichen Verfall dieses reizvollen und nützlichen Grenzgebietes zwischen Wissenschaft und Kunst Einhalt gebieten, ja, die früheren Hochleistungen noch an Exaktheit übertreffend, die Krönung einer Jahrtausende alten Entwicklung darstellen könnte. Es müßte freilich schnell gehandelt werden, da die bereits bedrohlich gelichtete Zunft der wissenschaftlichen Tier- und Pflanzenmaler gänzlich auszusterben droht und da auch die Lithographen und Kunstdrucker durch die stete Forderung nach immer größerer Billigkeit in ihrer Arbeitsweise korrumpiert werden. Eine „Flora Germanica", die den alten Kupferstichwerken wie etwa der herrlichen, von unserm Georg Christian Oeder begonnenen „Flora Danica" ebenbürtig und zugleich für weiteste Volkskreise erschwinglich wäre, das wäre doch wohl eine Aufgabe, die sich den übrigen repräsentativen Leistungen unseres neuen Reiches würdig an die Seite stellen ließe. Daß der Boden für ein derartiges Werk aufnahmebereit ist, zeigt der glänzende Absatz, den die Iris-Drucke wie die einschlägigen bunten Insel-Bändchen gefunden haben und täglich neu finden.

Claus Nissen, Mainz.

GEITLER, LOTHAR, Chromosomenbau. (Protoplasma-Monographien, Bd. 14.) Berlin: Gebr. Borntraeger 1938. VIII, 190 S. und 69 Abbild. 14 cm × 22 cm. Preis geb. RM 15.—.

Jede Monographie eines Teilgebietes aus den Naturwissenschaften hat wohl 2 Zwecke zu verfolgen. Zum ersten muß das gegenwärtige Wissen über den betreffenden Gegenstand aufgezeigt werden, zum andern sollen die aktuellsten Probleme auf diesem Forschungsgebiete hervorgehoben und neue Wege gezeigt werden. Was die erste Forderung betrifft, so hat der Verf. hier ohne Zweifel das Beste geleistet, was überhaupt bei dem geringen Umfang dieser Veröffentlichung zu erreichen war. Hat doch das Interesse für den Chromosomenbau sowohl in Zoologie wie Botanik während der vergangenen zwei Jahrzehnte ein sehr umfangreiches Schrifttum entstehen lassen. Das Literaturverzeichnis der Monographie ist dafür Zeuge. Die unternommenen Arbeiten sind zudem unter sehr verschiedenen Gesichtspunkten angestellt, und gar oft ist es schwer, zu entscheiden, ob eine Beobachtung einen wirklichen Sachverhalt lieferte, oder ob die verwendete Technik — es handelt sich ja um Untersuchungen an totem Material bei teilweise stärksten Vergrößerungen — ein Artefakt geliefert hat. Dies erschwert den Überblick in ganz besonderer Weise. Trotzdem findet der Leser eine knappgefaßte, klare Schilderung. Wohltuend wirkt, daß nur das Charakteristische und Beste des Schrifttums besprochen wurde, daß daneben aber alles berücksichtigt blieb. Es sei auch gerne hervorgehoben, daß ein Hemmnis so vieler anderer zusammenfassender Darstellungen wegfiel: Abweichungen vom „Normalfall" werden nicht in breiter Form dargestellt, sondern in die Schilderung des Normalfalles sinnvoll eingebaut, und damit sind sie auch am glücklichsten untergebracht. Solch ein Verfahren ist allerdings nur möglich, wenn der Verf. den Stoff vollkommen beherrscht.

In einem Kapitel „Äußere Morphologie der Chromosomen" wird zunächst die Größe der Chromosomen vergleichend dargestellt und ihre Abhängigkeit von inneren und äußeren Faktoren kritisch besprochen. Dann erfahren die morphologisch ausgezeichneten Punkte innerhalb des Chromosoms, die primären und sekundären Einschnürungen, eine Behandlung; intensiv werden dabei die Ergebnisse über den Zusammenhang von Nukleolusbildung und Satellit betrachtet. Es folgt eine interessante Darlegung von den Eigenheiten zweier verschiedener Chromatinarten: des Eu- und des Heterochromatins. Die Veränderungen im Bau des Chromosoms, welche bei der Frage der Formneubildung von großer Bedeutung sind, schließen dieses Kapitel. Unter dem „mikroskopischen Feinbau" sind die Beobachtungen des Spiral-, Chromomeren- und des Scheidenbaues der Chromosomen zusammengefaßt. In seinen Darlegungen über die Spiralstruktur versucht der Verf. zu einer einheitlichen Auffassung hinsichtlich der Zahl der Spiralchromonemen im mitotischen und meiotischen Chromosom zu gelangen und wendet sich besonders gegen solche Ansichten, die im mitotischen Chromatid mehr als 2 Spiralchomonemen annehmen. Verdienstvoll ist der Ansatz zu einer Klärung des Scheidenbaues im Zusammenhang mit dem Spiral- und Chromomerenbau. Ein eigenes Kapitel wird den „Schleifenkernen der Dipteren" gewidmet. Die sprunghafte Entwicklung dieses Sondergebietes der Zytologie bzw. der Zytogenetik hat eine Fülle von neuen Erkenntnissen gebracht, die hier in erfreulicher Kürze geboten werden. Eine Darstellung des rhythmischen Kernwachstums und der inneren Teilung ergänzt die zytologischen Beobachtungen über die Entwicklung und das Verhalten der Speicheldrüsenchromosomen. Das Kapitel „Physik und Chemie des Chromosoms" schließt die speziellen Darstellungen ab. Dabei werden gemeinhin noch unbekannte, aber äußerst wichtige Befunde über die Thymonukleinsäure, den micellaren Aufbau des Kern-Eiweißes, das Verhalten des Chromosoms bei Quellung und Entquellung sowie die Vitalfärbung mitgeteilt.

Der zweiten Forderung, welche wir an eine zusammenfassende Darstellung zu stellen haben, versucht der Verf. in einem abschließenden Kapitel gerecht zu werden. Er scheidet das sichere Wissen von dem noch hypothetischen und weist damit die Wege, auf denen sich die kommende morphologische Forschung zu bewegen haben wird. Die Erscheinung der Heterochromasie und der submikroskopische Feinbau bieten noch ein großes Betätigungsfeld; die phylogenetische Richtung der Chromosomenuntersuchungen erhält durch die Speichelchromosomenforschung neue Impulse. So vervollständigt sich die Monographie schließlich zu einer wegweisenden Zusammenfassung. Indem sie nur den Bau des Chromosoms behandelt, lenkt sie die Gedanken des Lesers aber auch an gar vielen Stellen von selbst auf physiologische Probleme. Solche tauchen immer wieder zwischen den Zeilen auf. Und — der Verf. betont es ganz zum Schlusse — die physiologische Untersuchung des Chromosomenbaues ist das nächste Erfordernis.

Das Buch ist bewußt für den Fortgeschrittenen geschrieben. Dieser liest darin mit Vergnügen. Die reichlich beigegebenen Abbildungen sind aufs glücklichste gewählt; ein großer Teil entstand durch die Hand des Verf. selbst. So macht das Bildmaterial dem Verf. Ehre und es verpflichtet den Leser zu Dank. Der Referent möchte wünschen, daß jedem Zytologen auch die Sauberkeit der Abbildungen ein Vorbild sei.

Joseph Straub, Freiburg i. Br.

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur: Fritz Süffert, Berlin W 9.
Verlag von Julius Springer in Berlin W 9. — Druck der Spamer A.-G. in Leipzig.

Soeben erschien:

Textilhilfsmittel

Ihre Chemie, Kolloidchemie und Anwendung

Von

Dr. phil., Dipl.-Ing. **August Chwala**
Privatdozent an der Technischen Hochschule in Wien

Mit einem Beitrag von

Professor Dr. **Robert Haller**
Riehen-Basel

Mit 150 Abbildungen. XIV, 475 Seiten. 1939

RM 42.—; gebunden RM 45.—

Inhaltsübersicht:

Chemisches Verhalten und struktureller Aufbau der Gespinstfasern. — Die Kolloidchemie der Cellulose- und Proteinfasern. — Das kolloidchemische Verhalten der Textilfasern in Berührung mit wäßrigen Lösungen. — Das elektrokinetische Grenzflächenpotential der Textilfasern in Berührung mit Wasser. — Die Textilhilfsmittel. Chemismus und molekularer Feinbau der Textilhilfsmittel. — Die Textilhilfsmittel in wäßrigen Dispersionen. — Kolloide Mittel gegen die Härtebildner des Wassers bei textilchemischen Prozessen. — Wasch- und Reinigungsmittel. — Schmälzöle. — Carbonisierhilfsmittel. — Hilfsmittel für das Walken. — Schlichtmittel. — Entschlichtungsmittel. — Beuchmittel. — Merzerisierhilfsmittel. — Bleichhilfsmittel. — Färbereihilfsmittel. — Kolloide Nachbehandlungsmittel zur Erhöhung der Wasserechtheit substantiver Färbungen. — Kolloidchemische Hilfsmitel zum Abziehen von Färbungen. — Wollschutzmittel. — Mattierungsmittel. — Mittel zur Porös-wasserabweisenden Imprägnierung von Textilwaren. — Mittel zur Erhöhung der Knitterfestigkeit. — Avivagemittel. — Appreturhilfsmittel. — Schrifttum. — Namenverzeichnis. — Sachverzeichnis.

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN WIEN

Soeben erschien:

Tafeln und Aufgaben zur Harmonischen Analyse und Periodogrammrechnung

Von

Dr. phil. **Karl Stumpff**

a. o. Professor an der Universität Berlin,
Observator am Meteorologischen Institut der Universität Berlin

Mit 18 Abbildungen. VIII, 174 Seiten. 1939

RM 36.—; gebunden RM 39.60

Inhaltsübersicht:

Erster Teil: Tafeln zur Harmonischen Analyse und Periodogrammrechnung: Tafel I: Rechenschemata für die Harmonische Analyse gleichabständiger Beobachtungen. — Tafel II: Erläuterungen. Die ersten 1000 Vielfachen der Funktionen cos und sin der Winkel 15°, 22½°, 30°, 45°, 67½°, 75°. Die ersten 100 Vielfachen der Funktionen cos und sin aller ganzen Grade des ersten Quadranten. — Tafel III: Erläuterungen. Multiplikationstafeln für die Harmonische Analyse von Beobachtungsreihen mit bis zu 40 Gliedern. — Tafel IV: Erläuterungen. Verwandlungen der rechtwinkligen Komponenten eines Periodogrammvektors (b, a) in Polarkoordinaten (h, ψ). — Tafel V: Musterbeispiel für einen Verteilungsschlüssel nach dem Darwinschen Schema (p=121; 11 Spalten). — Tafel VI: Kleinere Hilfstafeln zur Periodogrammanalyse. — Zweiter Teil: Aufgaben zur Harmonischen Analyse und Periodogrammrechnung. I. Aufgaben zur Harmonischen Analyse. II. Aufgaben zur Periodogrammanalyse. — Literaturverzeichnis. — Berichtigungen zu „Grundlagen und Methoden der Periodenforschung".

Vom gleichen Verfasser erschien früher:

Grundlagen und Methoden der Periodenforschung

Mit 41 Abbildungen im Text. VII, 332 Seiten. 1937

RM 39.—; gebunden RM 42.—

Inhaltsübersicht:

Reihenentwicklung und näherungsweise Darstellung empirischer Funktionen. — Praxis der Harmonischen Analyse und Synthese. — Das Periodogramm. — Die statistische Behandlung von Periodenproblemen. — Andere analytische Methoden der Periodenbestimmung. — Die physikalischen Hilfsmittel der Periodenforschung. — Literatur-, Namen- und Sachverzeichnis.

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

Sämtliche in diesem Heft besprochenen oder angezeigten Bücher sind durch alle Buchhandlungen zu beziehen.

Für den Textteil verantwortlich: Fritz Süffert in Berlin W 9; für den Anzeigenteil: Albert Meyer in Berlin-Steglitz, Kühlebornweg 5.
DA. II. Vj. 3115. — Pl. 4. — Druck der Spamer A.-G. in Leipzig. — Verlag von Julius Springer in Berlin W 9. — Printed in Germany.